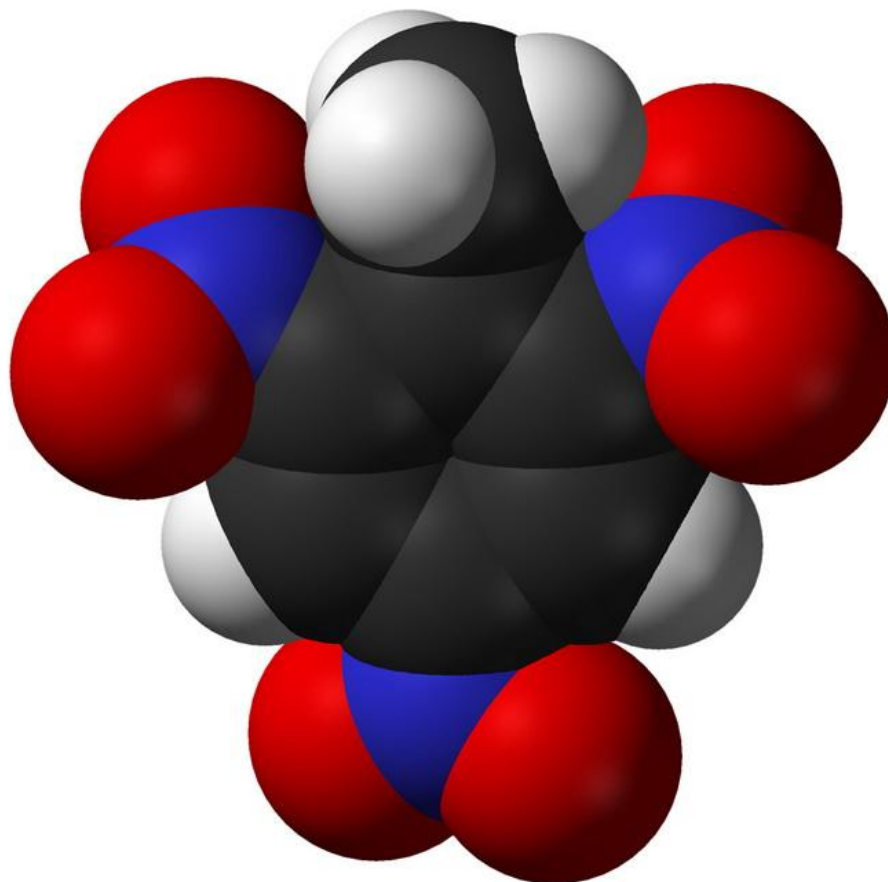
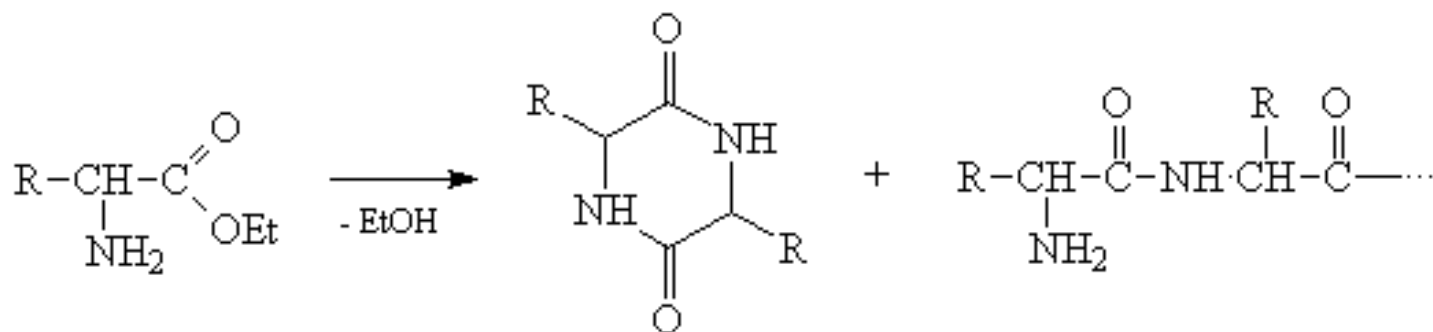


Защитные группы в органическом синтезе



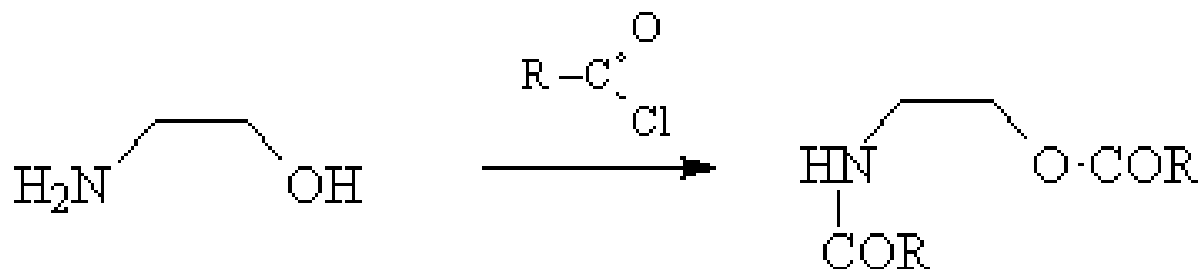
Необходимость использования защитных групп

1). Не все функциональные группы совместимы в одной молекуле.

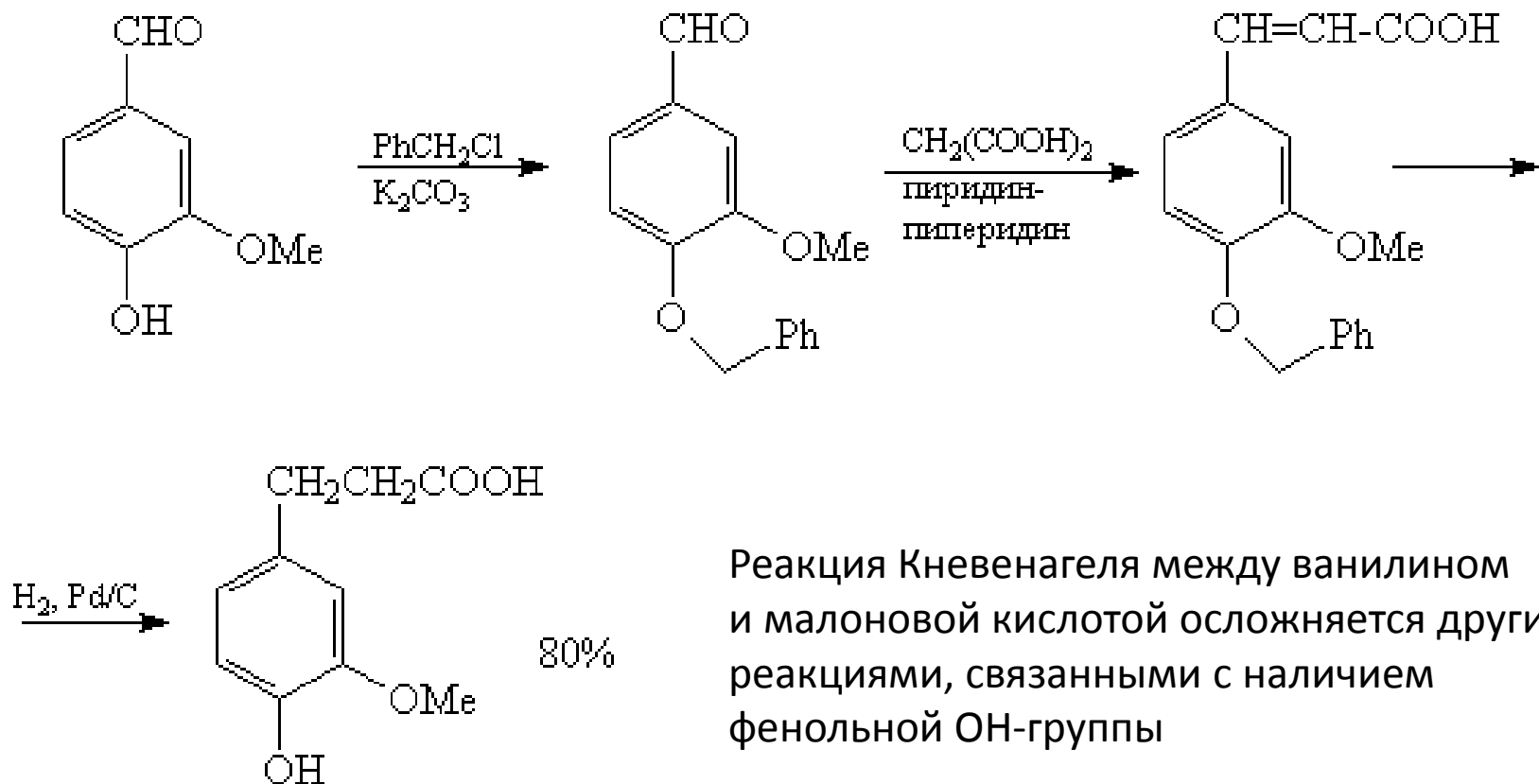


Дикетопиперазин

2). Один и тот же реагент может взаимодействовать с разными ФГ.

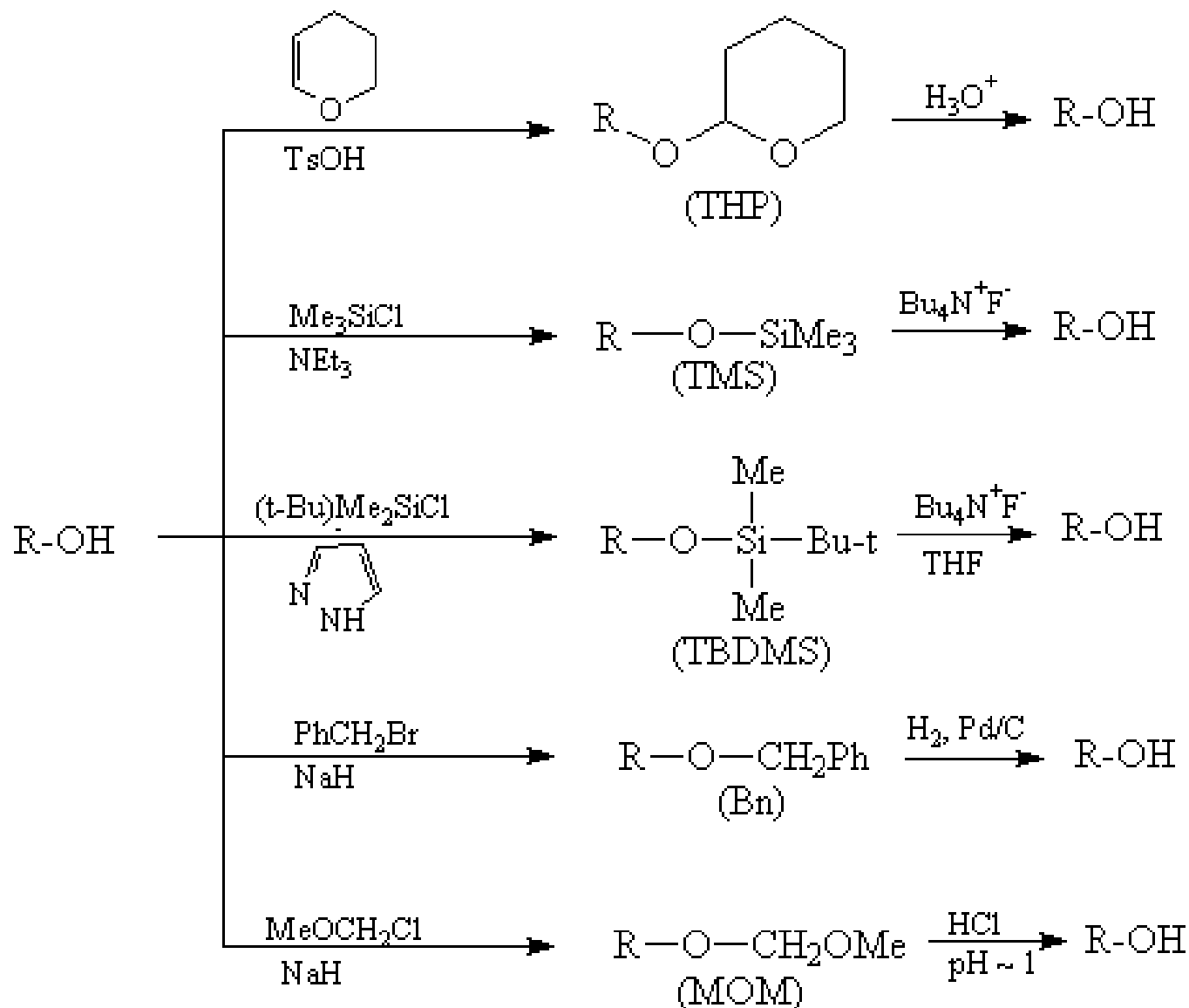


Пример защиты фенольного гидроксила



Реакция Кневенагеля между ванилином и малоновой кислотой осложняется другими реакциями, связанными с наличием фенольной OH-группы

Некоторые способы защиты OH-группы

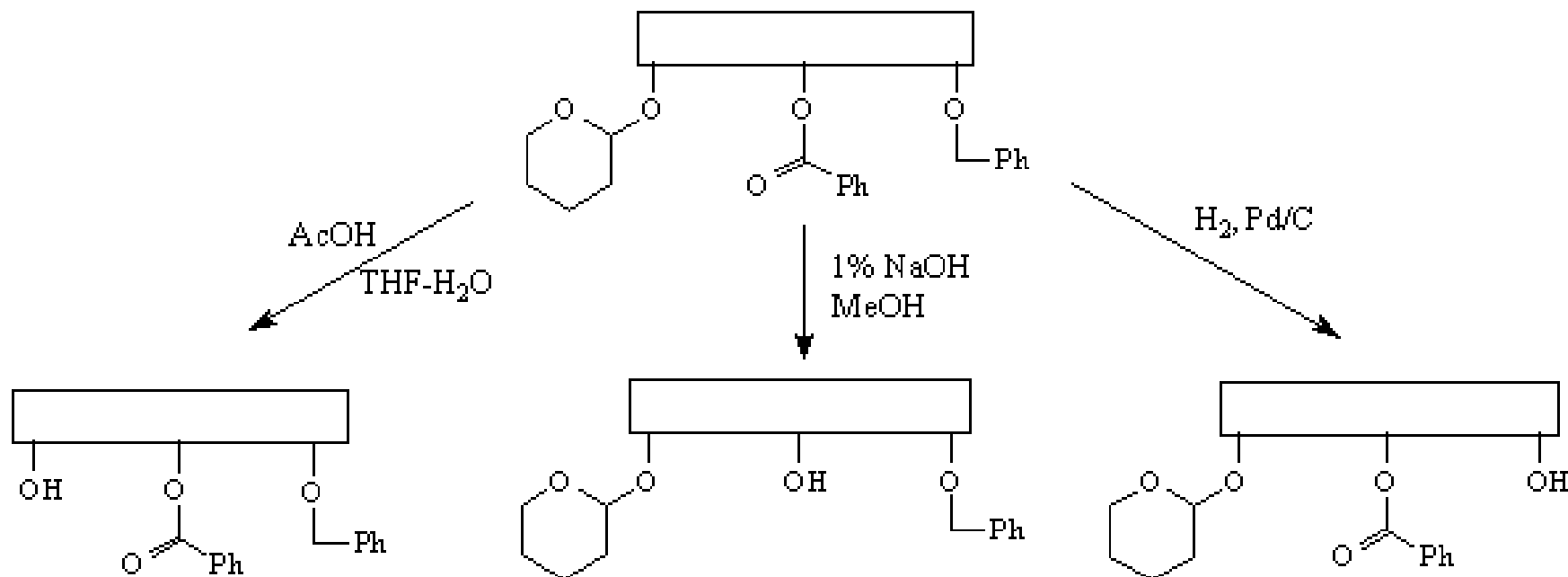


В литературе имеются корреляционные таблицы, позволяющие предсказать поведение защитных групп в различных условиях.

В настоящее время выработаны определенные стратегии, позволяющие использовать защиту различных групп в процессе данного синтеза. Эти подходы изложены в обзоре M.Schelhaas, and H.Waldmann

- Защитные группы в органической химии, ред. Дж.МакОми, М., Мир, 1976.
- T.W.Green, P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley, N.-Y., 1991.
- P.G.M.Wuts, T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley, N.-Y., 1999.
- M.Schelhaas, H.Waldmann, Angew. Chem. Int.Ed.Engl., 1996, v.35, p.2056.

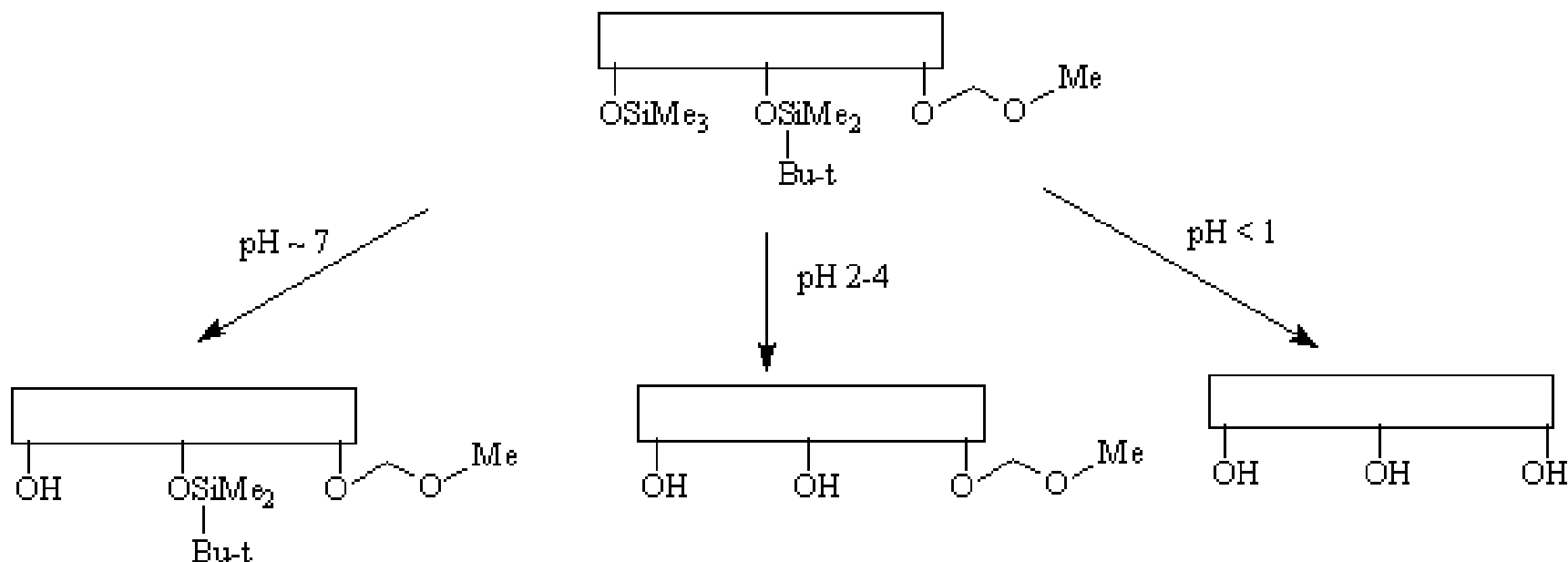
Принцип ортогональной стабильности защитных групп



Принцип ортогональной стабильности требует, чтобы каждая из используемых защитных групп удалялась в таких условиях, в которых остальные защитные группы остаются без изменений.

При таком подходе данную защитную группу можно удалить на любой стадии синтеза.

Принцип модулированной лабильности защитных групп

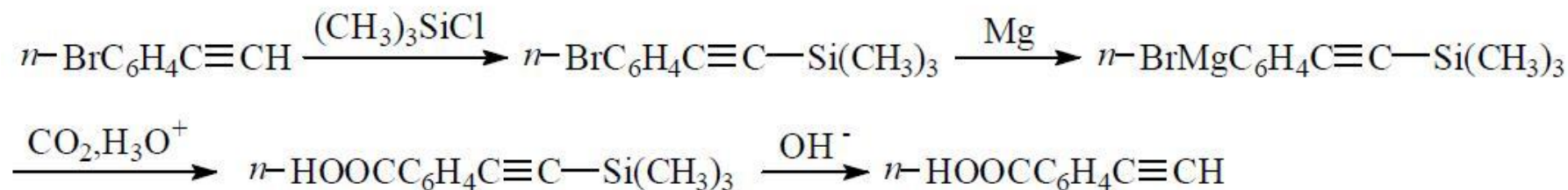


Наименее кислотно-чувствительную метоксиметильную защитную группу нельзя удалить, не затронув остальные защитные группы.

На практике необходимо по возможности избегать использования ЗГ.

Защита ацетиленовых С-Н связей

Триалкилсилильная защита

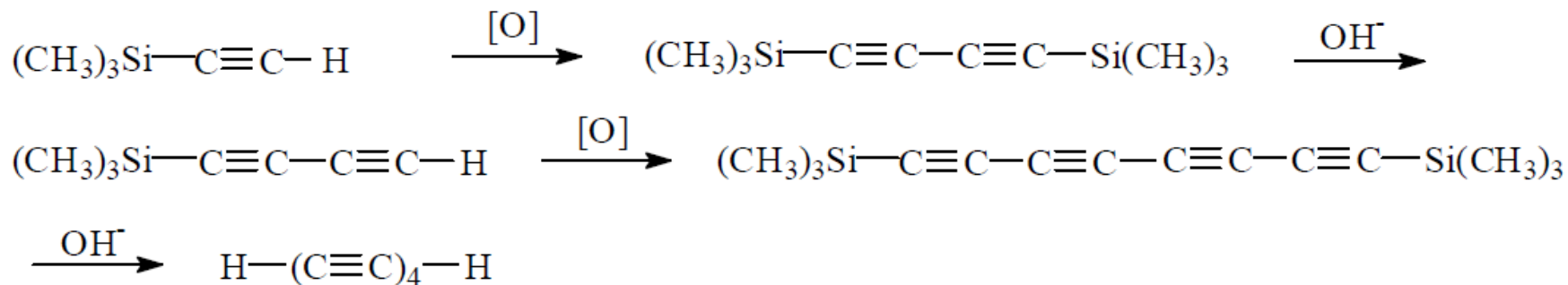


Удаляется при обработке разбавленным раствором щелочи или при нагревании в метаноле (более мягкие условия).

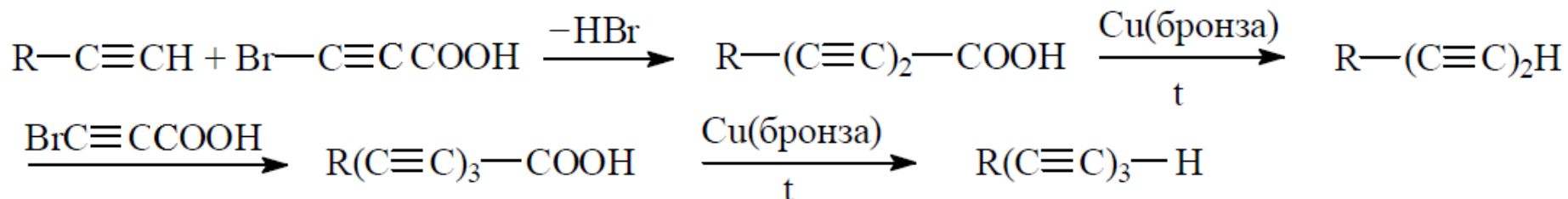
Окислительная конденсация по Глязеру



Пример:



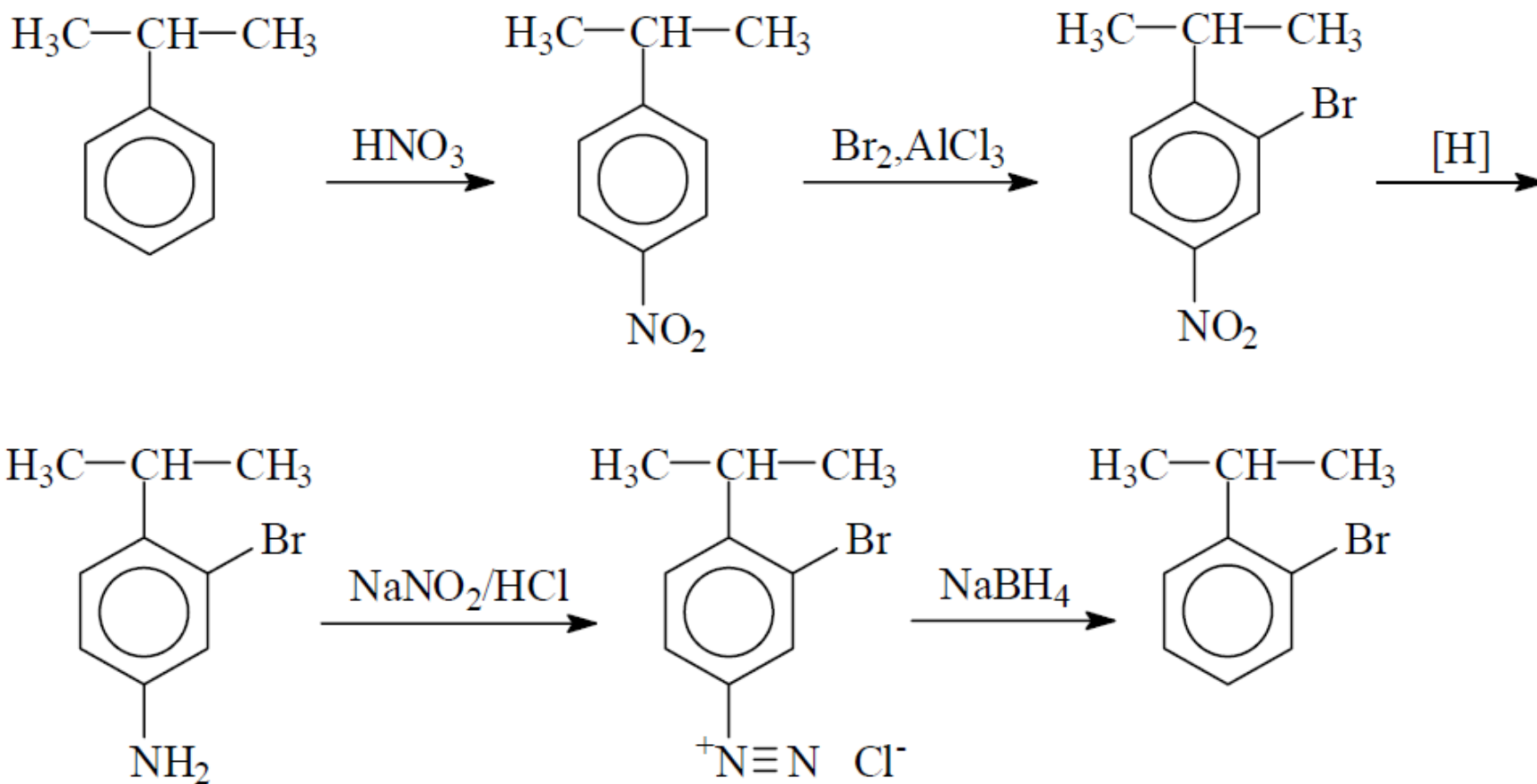
Реакция Кастро. Защита карбоксильной группой



При конденсации этинов с соединениями, у которых один атом водорода при тройной связи замещен на бром, а другой – на карбоксильную группу, возможно получать соединения, содержащие несколько тройных связей.

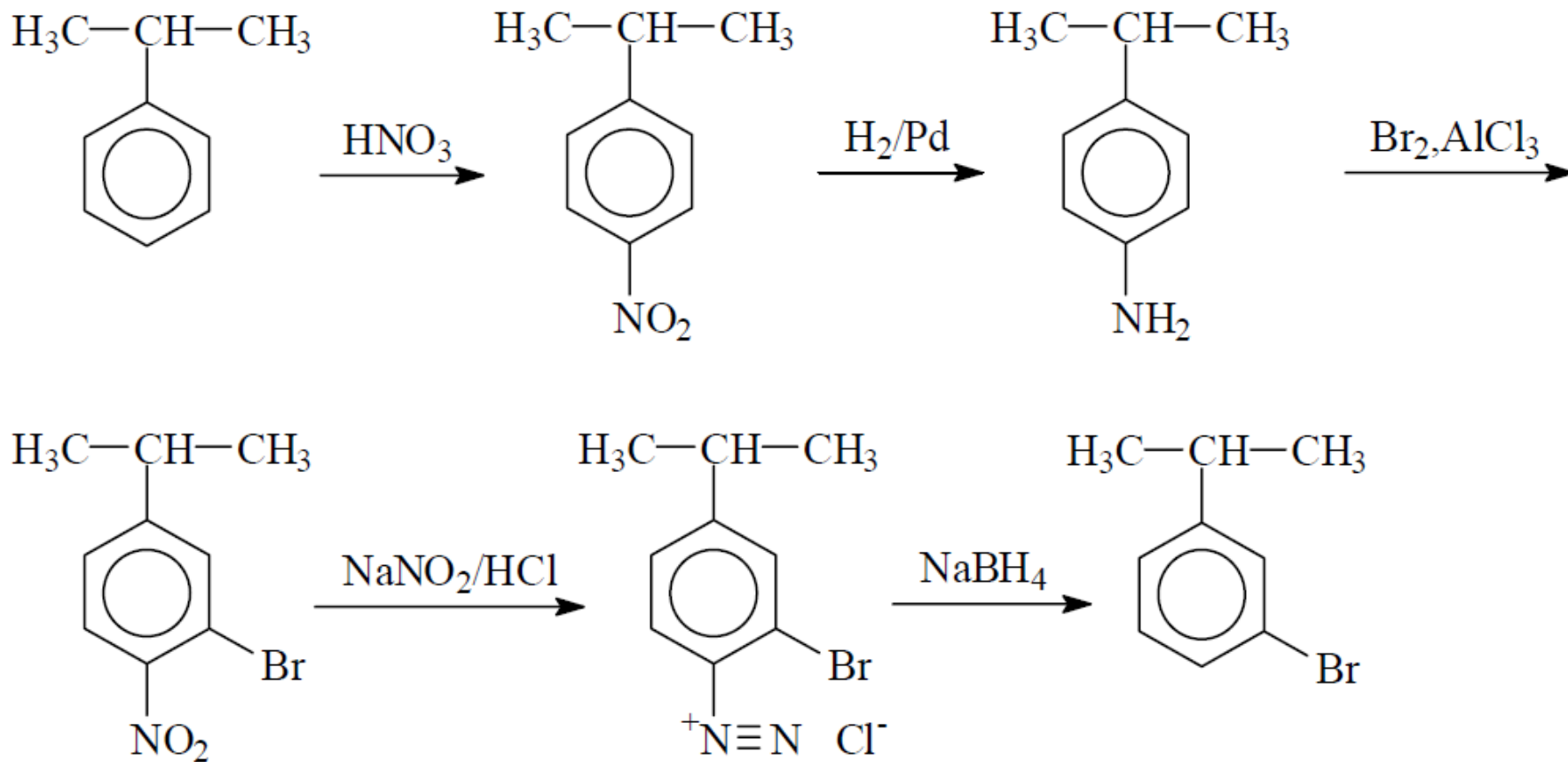
Защита ароматических С-Н связей

Защитная нитрогруппа



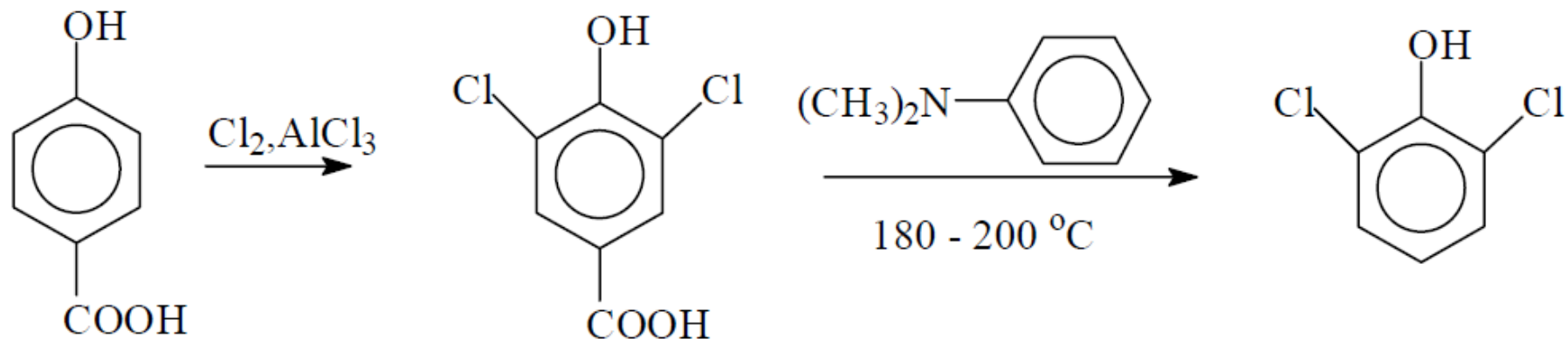
Защита ароматических С-Н связей

Защитная аминогруппа

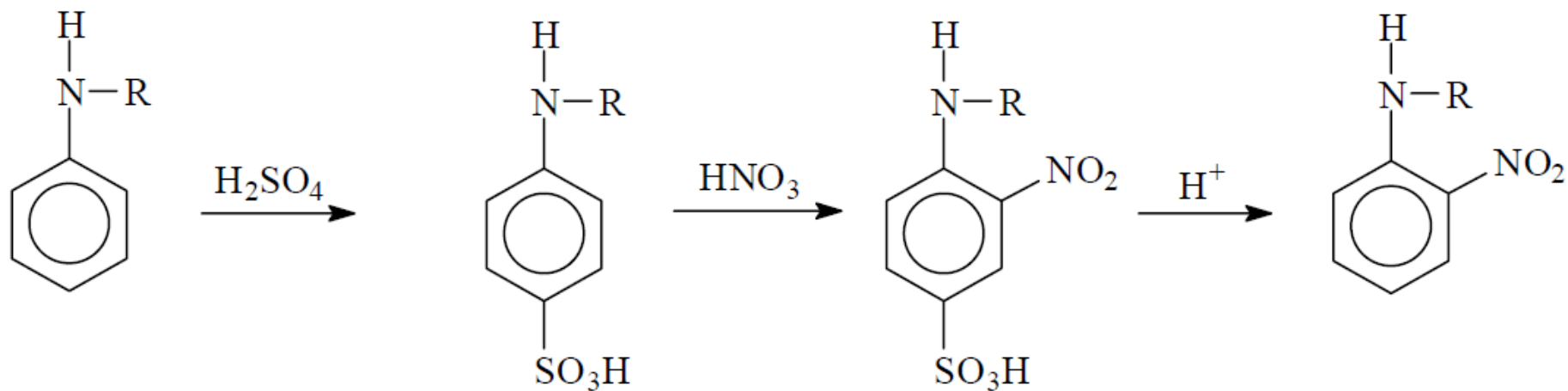


Защита ароматических С-Н связей

Карбоксильная группа

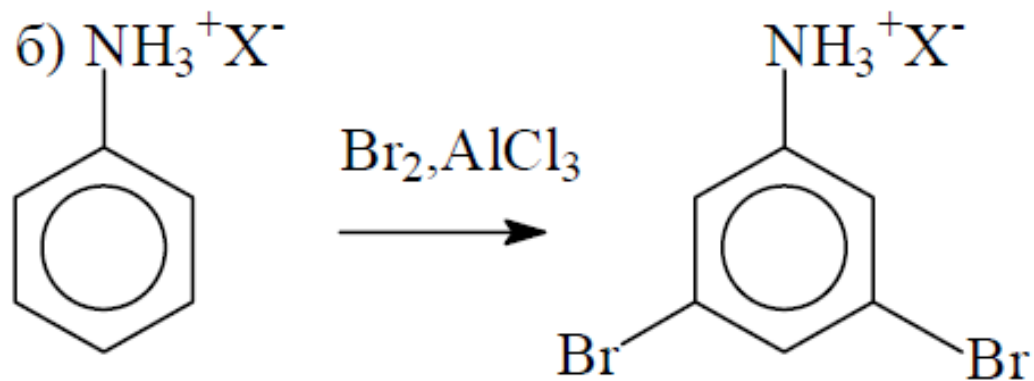
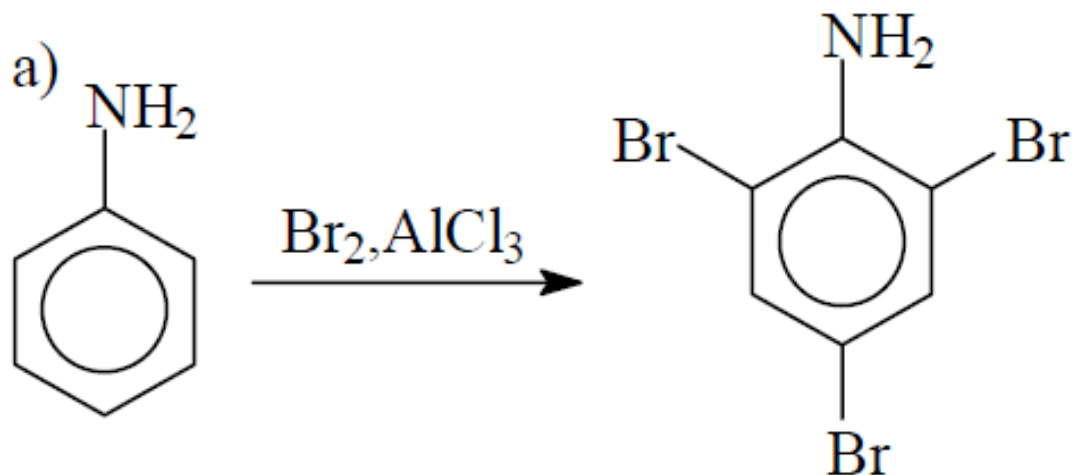
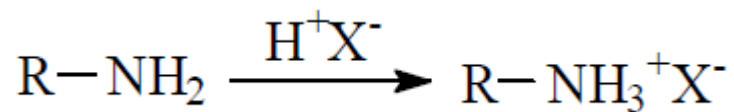


Сульфогруппа

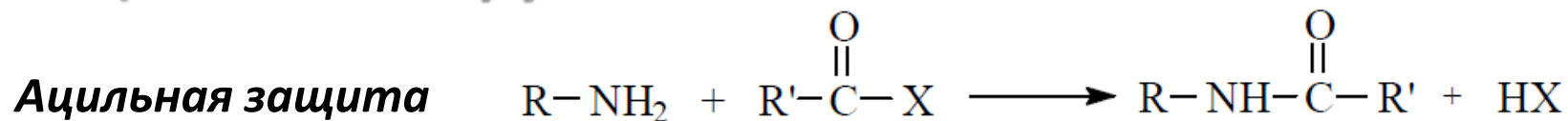


Защита аминогруппы

Протонирование



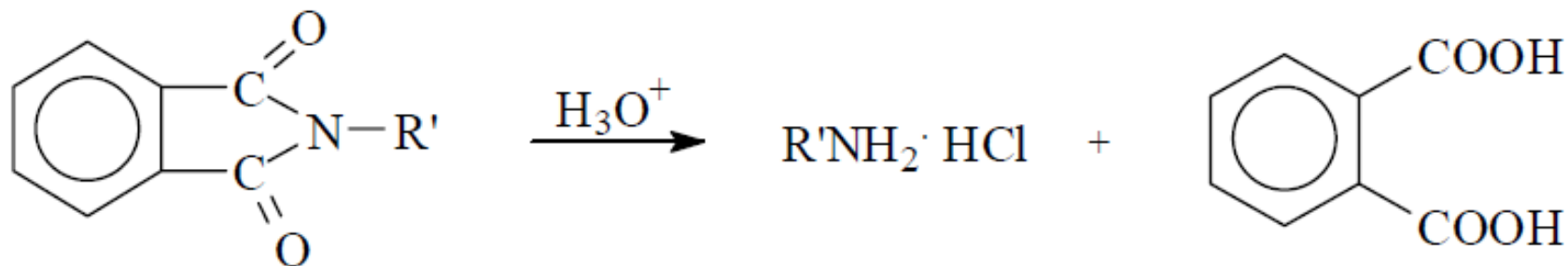
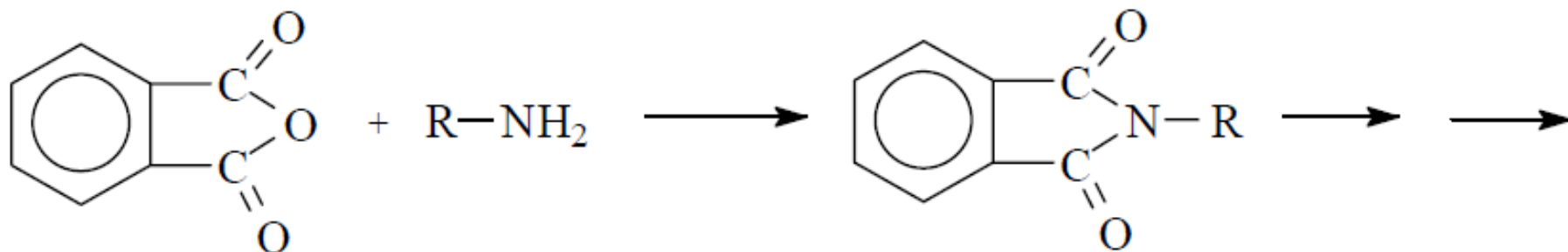
Защита аминогруппы



R'	X	Условия введения защиты	Условия удаления защиты
H	OH	азеотропная отгонка воды	окисление H ₂ O ₂ ; кислотный или щелочной гидролиз
CH ₃	Cl, CH ₃ COO	основание (пиридин)	Δ, OH ⁻ (NaOH)
CF ₃	Cl	основание (пиридин)	NH ₃ ·H ₂ O
C ₆ H ₅	Cl	основание (пиридин)	H ₂ /кат Na/NH ₃ (ж.)
C ₆ H ₅ CO	-NH-NH-	NH ₂ -NH ₂	OH ⁻ (NaOH)
CH ₃ CO	CH ₃ COO	основание (пиридин)	OH ⁻ (NaOH)
F ₃ CO	CF ₃ COO	основание (пиридин)	NH ₃ ·H ₂ O

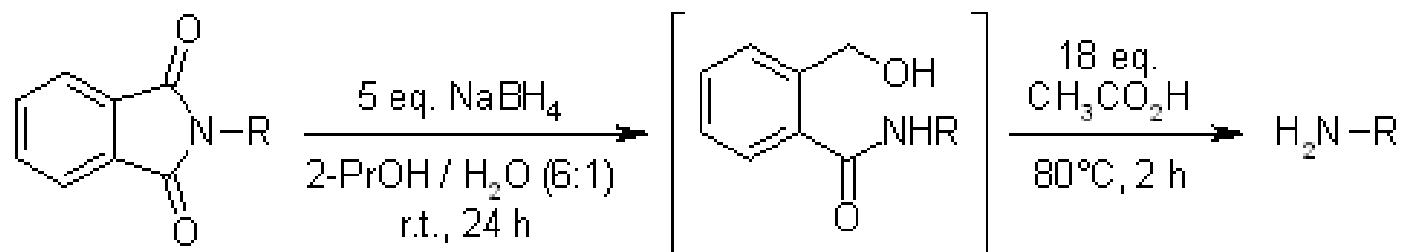
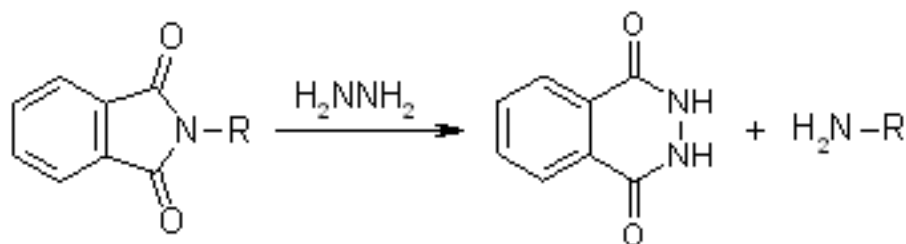
Устойчивость применяемых ациламинов увеличивается в ряду:
 формиламин < ацетиламин < бензоиламин.

Циклическая защита аминогруппы

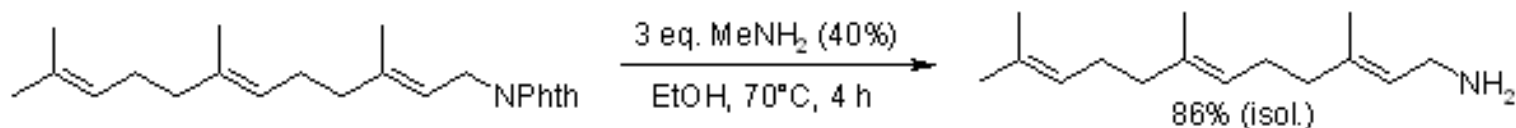


Защита снимается путем гидролиза в кислой среде (наиболее общий подход).

Дополнительные способы снятия фталимидной защиты

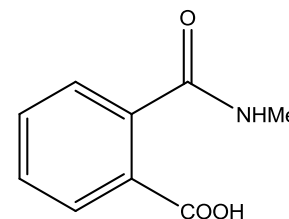


J. O. Osby, M. G. Martin, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2093-2096.

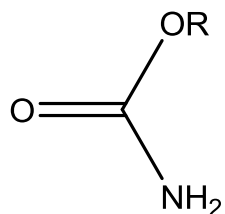


S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis*, **1995**, 756-758.

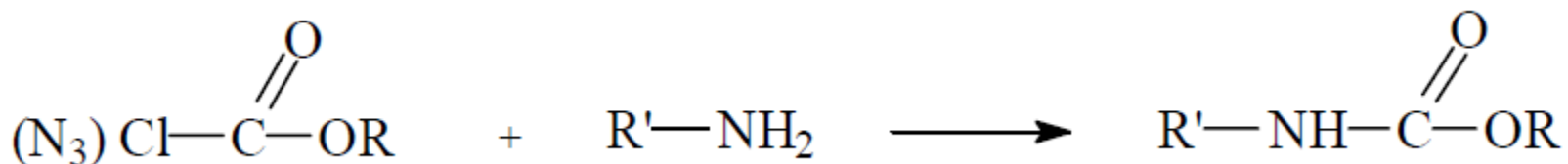
Побочный продукт:



Уретановая защита аминогруппы



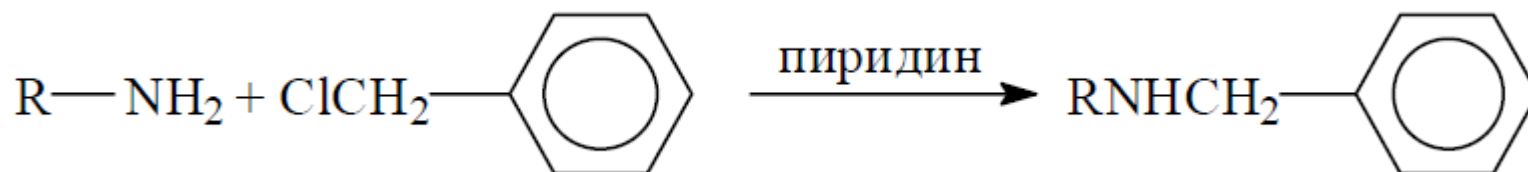
Уретаны – сложные эфиры карбаминовой кислоты.
Защита уретанового типа вводится при обработке аминов ангидридами ROC(O)OC(O)OR , а также эфирами хлор- или азидомуравьиной кислоты:



R	Название защитной группы	Условия снятия защиты
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	карбобензоксильная или бензилоксикарбонильная (Cbz)	HCl, HBr, HI, H ₂ /кат, Na/NH ₃ (ж.)
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	<i>орто</i> -нитробензилокси- карбонильная	УФ-облучение (фотоудаляемая Защита)
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	<i>трет</i> -бутилоксикарбонильная (Boc)	CF ₃ COOH HCOOH

Защитные группы объемного типа для аминогруппы

А. Бензильная защитная группа (Bzl) вводится действием хлористого бензила в присутствии основания (пиридина, KOH, NaOH):

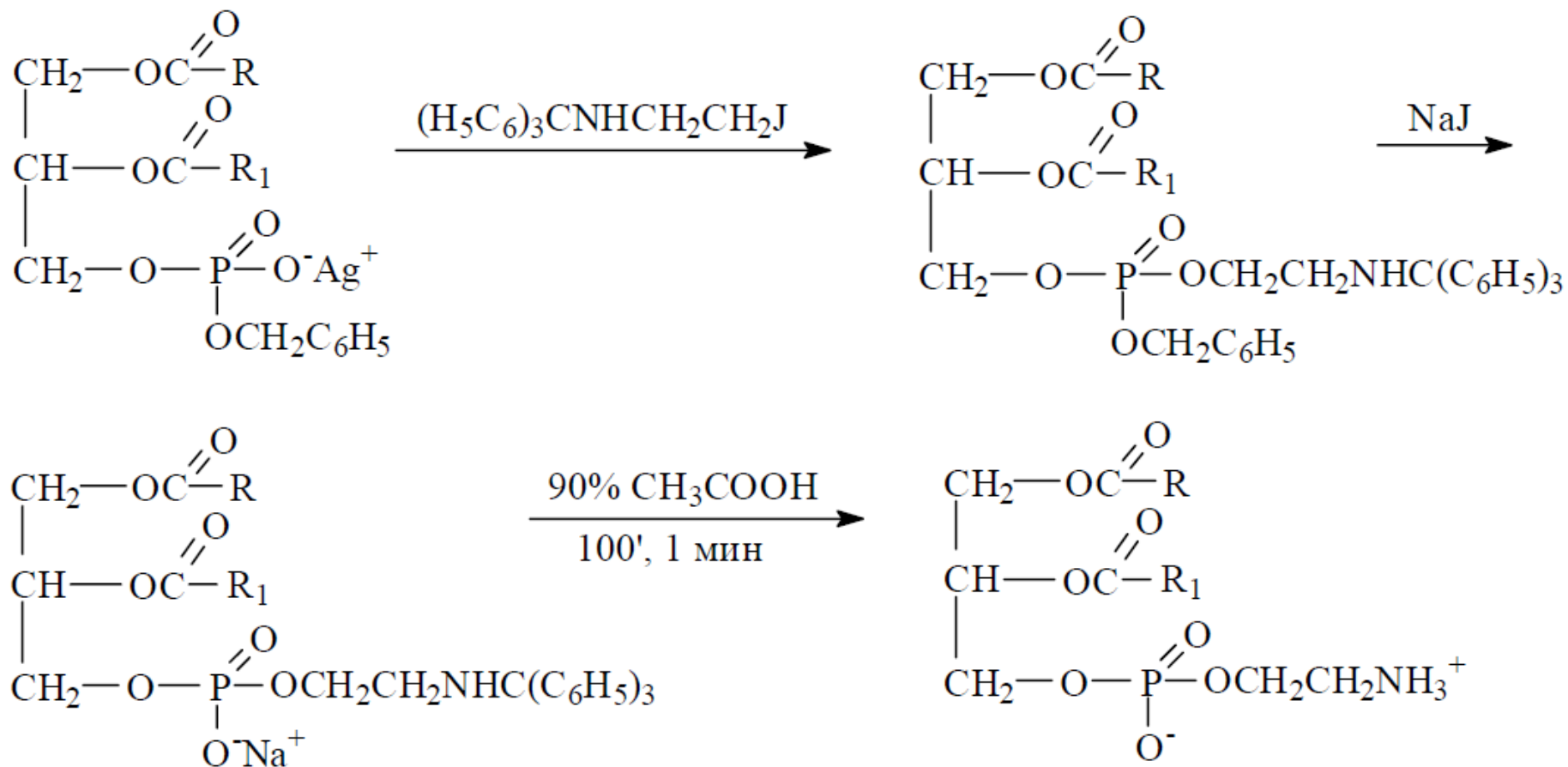


Удаляют бензильные группы гидрированием над катализатором, действием натрия в жидком аммиаке. Бензильные группы устойчивы в кислой и щелочной средах, в условиях металлоорганического синтеза.

Защитные группы объемного типа для аминогруппы

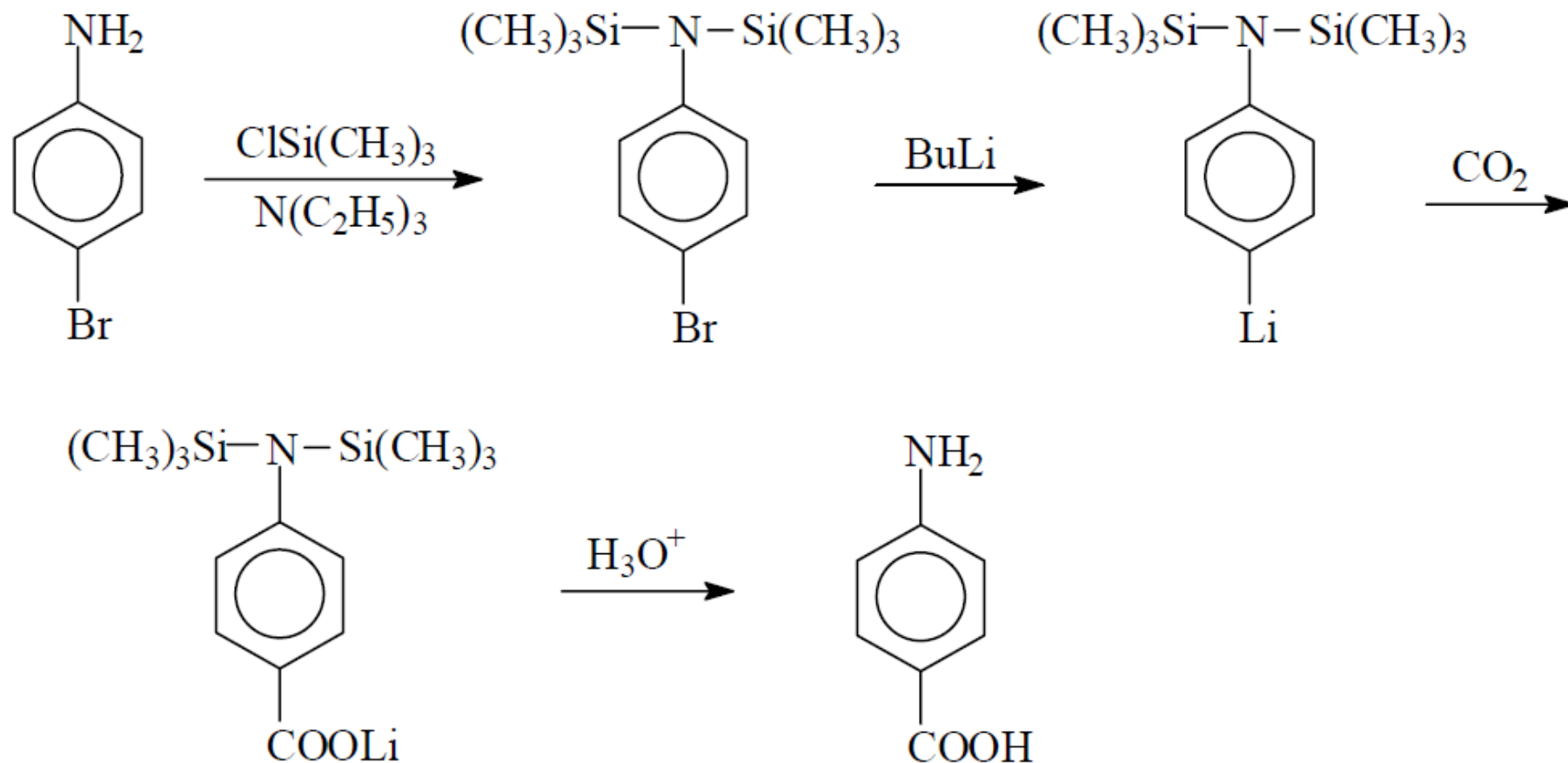
Б. **Трифенилметильная (тритильная, Tr)** защита вводится действием трифенилхлорметана в присутствии оснований. Тритильная группа устойчива в щелочных условиях, в условиях реакции Гриньяра. Удаляют гидрированием над катализатором, действием слабых кислот.

Например, при защите этаноламина в синтезе фосфолипидов:



Защитные группы объемного типа для аминогруппы

В. Триалкилсилильные защиты вводят действием ClSiR_3 ($\text{R}=\text{Me}$, Et) в присутствии органических оснований. Удаляют кислотным гидролизом.

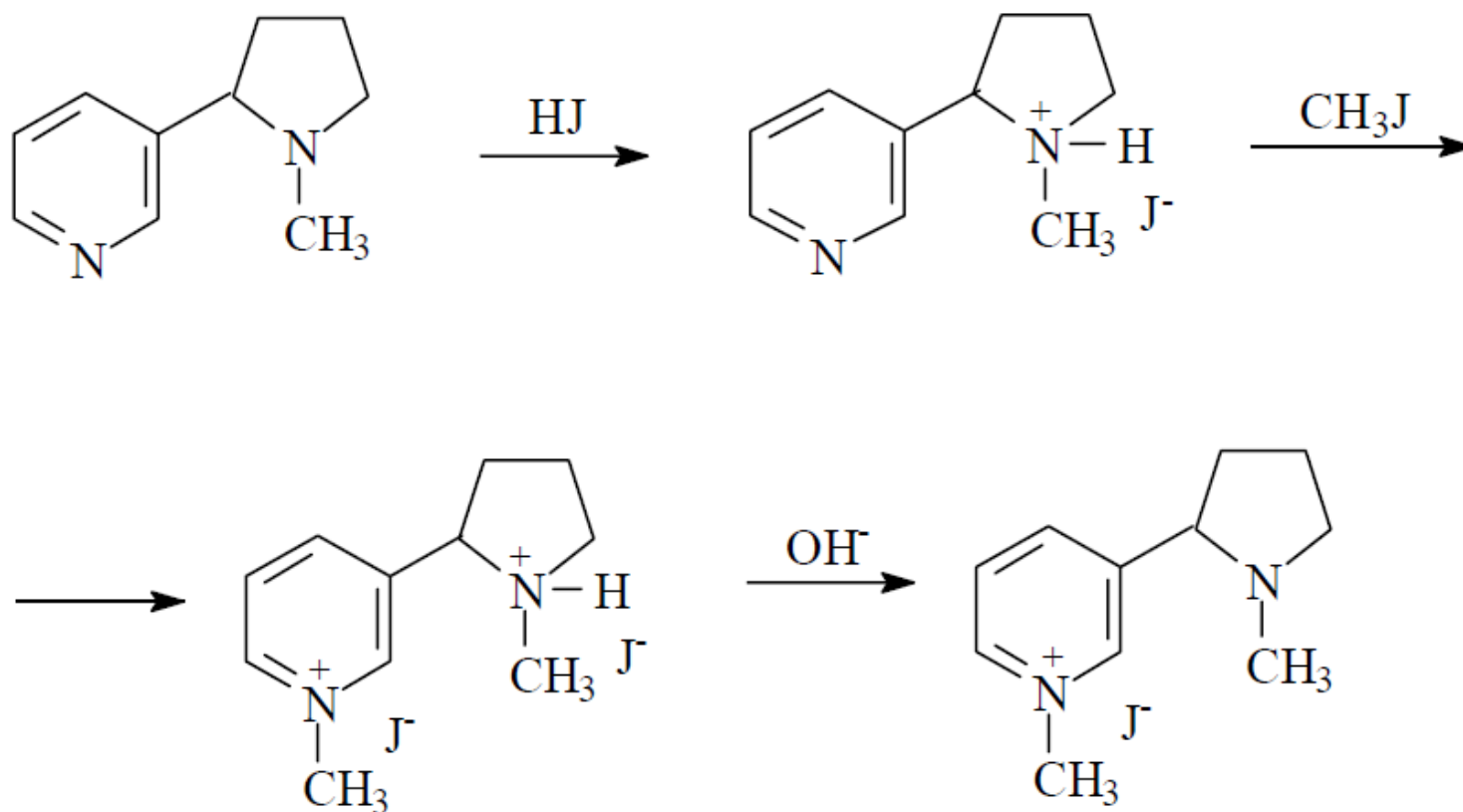


Защита третичного атома азота

А. Протонирование и образование четвертичных солей.

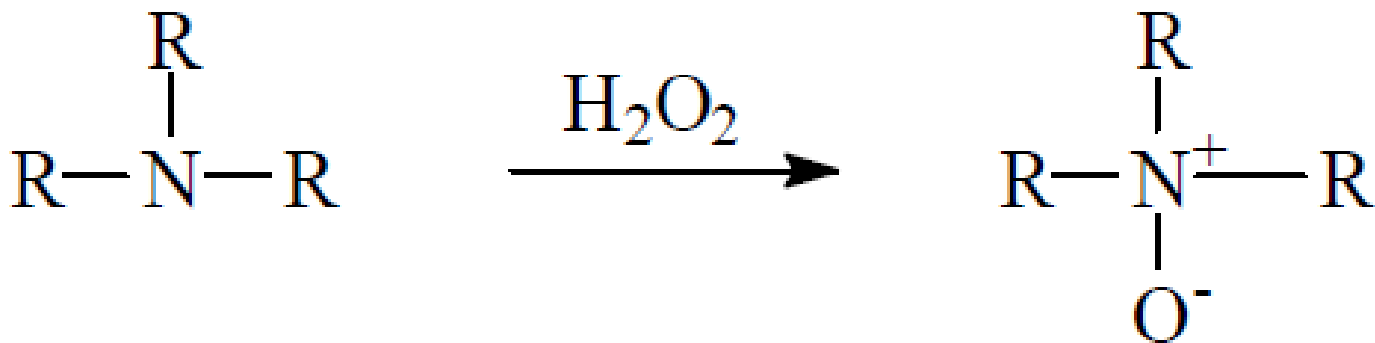
В соединении, содержащем более одной третичной группы, в первую очередь алкилируется наиболее основная из них. Если необходимо получить четвертичную аммониевую соль менее основного атома азота, более основной атом азота временно защищают протонированием.

Например, при метилировании никотина с образованием только пиридиновой соли:



Защита третичного атома азота

Б. **Образование N-окисей.** Защиту третичного атома азота с использованием N-окисей применяют, если протонирование атома азота затрудняет последующие реакции. Разрушают N-окиси каталитическим гидрированием.

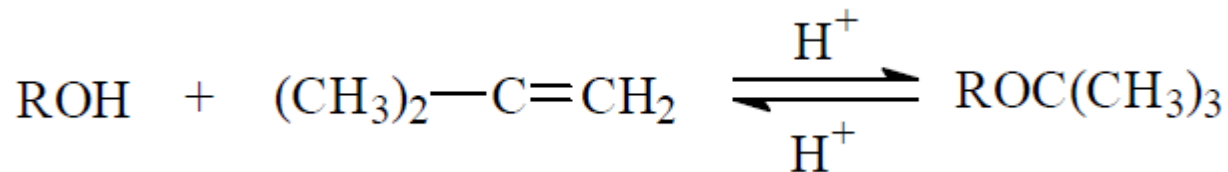


Защита спиртовых гидроксильных групп

I. Получение простых эфиров R-O-R¹

а). **Метиловый эфир** соответствующего спирта получают действием диметилсульфата $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ в конц. растворе NaOH или CH_3I в присутствии Ag_2O . Метилвые эфиры очень устойчивы как в основных, так и в кислых средах. Расщепляются под действием BCl_3 , HBr , HI .

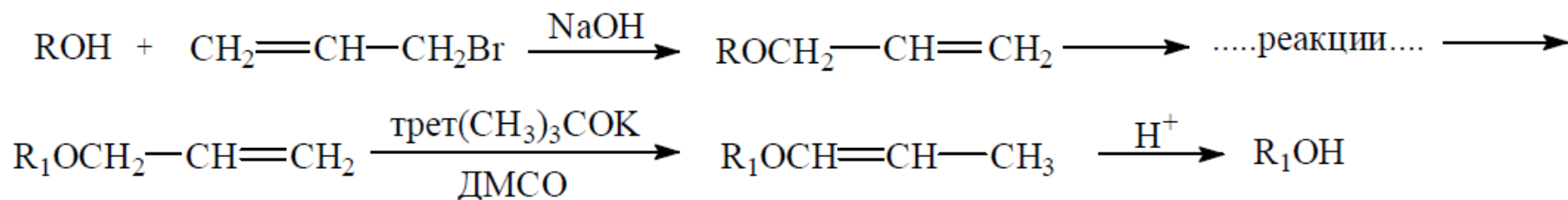
б). **Трет-бутиловый эфир** получают при взаимодействии спирта с избытком изобутилена в условиях кислотного катализа (конц. H_2SO_4) при комнатной температуре. Удаляется CF_3COOH (безв.), HBr (в укс. к-те).



трет-Бутиловые эфиры устойчивы к щелочам и каталитическому гидрогенолизу. *трет*-Бутильная группа пригодна для защиты спиртового гидроксила, когда другие функциональные группы в молекуле могут выдержать жесткие условия кислотности, в которых происходит снятие защиты.

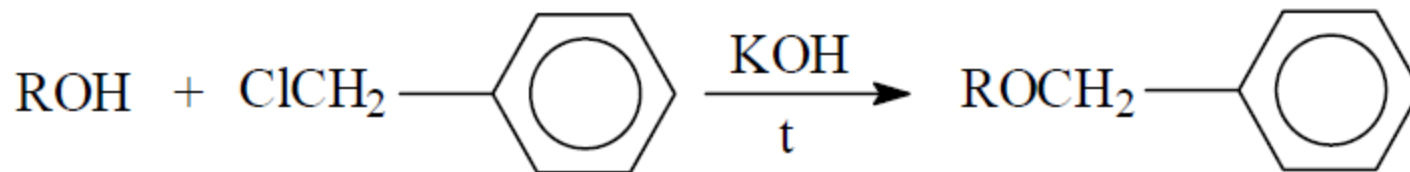
I. Получение простых эфиров R-O-R¹

в). **Аллиловый эфир** получают действием на спирты аллилбромида в присутствии щелочи при кипячении в толуоле с азеотропной отгонкой воды или в присутствии межфазного катализатора (например, Bu₄NBr). Аллиловые эфиры устойчивы в условиях умеренной кислотности и основности.



Под действием сильных оснований (*трет*-бутилата калия) в присутствии ДМСО аллиловые эфиры изомеризуются в пропениловые эфиры, которые легко расщепляются кислотами при 100°C или под действием хлорной ртути в нейтральной среде

г). **Бензиловый эфир** обычно получают при нагревании спирта с избытком хлористого бензила в присутствии едкого кали:

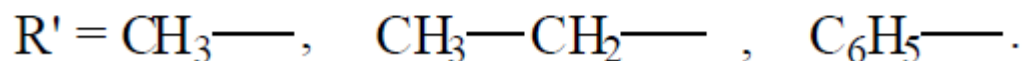
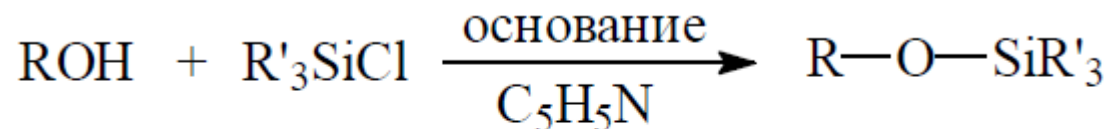


Удаляется гидрогенолизом (обычно в присутствии Pd), под действием Na в жидком аммиаке или конц. HBr в укс. к-те.

I. Получение простых эфиров R-O-R¹

д). **Трифенилметилловый (тритильный) эфир** получают действием на спирт экв. кол-ва трифенилхлорметана (третилхлорида) в пиридине. Чаще всего используют для защиты первичных спиртов, так как разветвления цепи значительно затрудняют эту реакцию. Тритиловые эфиры устойчивы к действию щелочей и других нуклеофильных агентов. Расщепляются в кислой среде (HCl/CHCl₃, HBr/CH₃COOH). Детритилирование возможно также в очень мягких условиях - при нанесении тритилового эфира на силикагель. Иногда тритильную защиту снимают каталитическим гидрированием.

е). Триалкилсилильные защиты. Важная особенность триалкилсилильной защитной группы состоит в том, что она вводится и удаляется в мягких условиях, устойчива в основной среде.

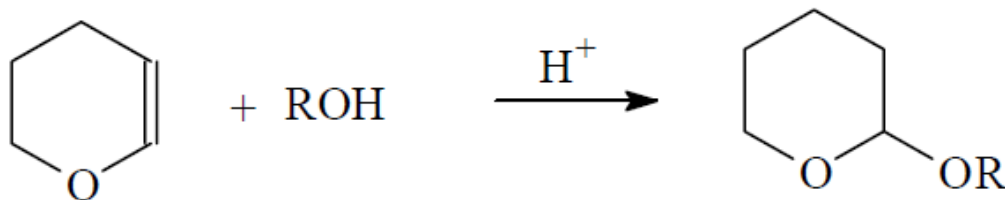


Удаляется в слабокислых условиях, при кипячении в водном спирте, на кислых ионообменных смолах.

Защита спиртовых гидроксильных групп

II. Ацетали и кетали

а). *Тетрагидропирановые эфиры.*

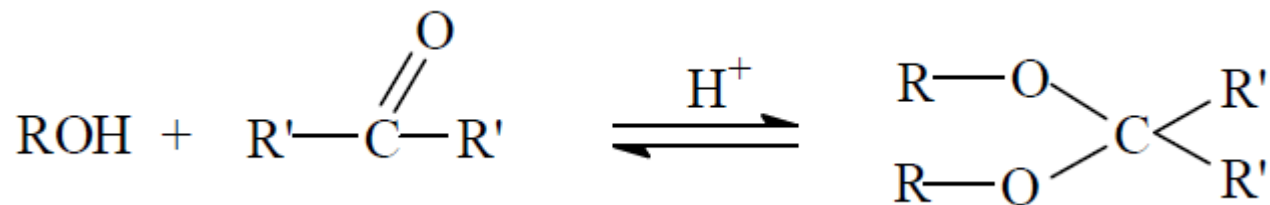


2,3-дигидро-4-Н-пиран

Защита устойчива к действию сильных щелочей, реактиву Гриньяра, LiAlH₄, алкилирующих и ацилирующих агентов. Снимается под действием разб. HCl.

Недостатки: неприменима в кислой среде, а в случае оптически активных спиртов приводит к рацемизации.

б). *Кетали*



Получение симметричных кеталей используют при работе с оптически активными спиртами. Защита устойчива в основных условиях, удаляется кислотным гидролизом.

Защита спиртовых гидроксильных групп

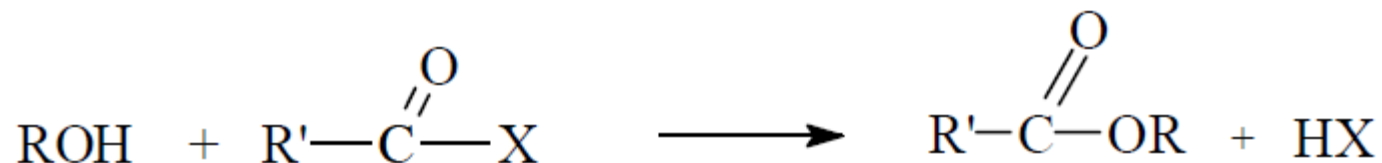
III. Сложные эфиры

Получение сложных эфиров – наиболее распространенный метод защиты спиртовых OH групп при проведении различных реакций в кислой или нейтральной средах. Удаляют защиту обычно действием оснований.



R'	X	Условия введения Защиты	Условия удаления защиты
H	OH	пиридин	KHCO ₃ в водном метаноле
CH ₃	CH ₃ COO	пиридин	NH ₃ в метаноле
	CH ₃ COO	пиридин; ZnCl ₂ ; HCl; H ₂ SO ₄	Щелочной гидролиз

III. Сложные эфиры (продолжение таблицы)



R'

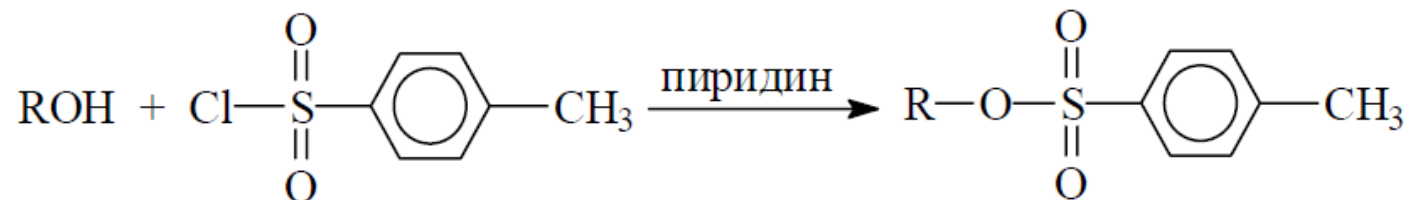
X

Условия введения
защиты

Условия удаления
защиты

CH ₃ OCH ₂	Cl	пиридин	NH ₃ ·H ₂ O
	CH ₃ OCH ₂ COO		NH ₃ ·H ₂ O; NH ₃ в метаноле
CF ₃	OH	пиридин	NaHCO ₃ в воде или в метаноле
C ₆ H ₅	Cl	пиридин	Щелочной гидролиз
<i>n</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄			

Для защиты спиртов используют также тозилъную защиту: получение сложных эфиров *p*-толуолсульфо́кислоты (тозилатов):



Тозилаты, как правило устойчивы в кислой среде. Защиту удаляют восстановлением: амальгамой натрия в водном спирте, натрием в жидком аммиаке, а также фотохимически.

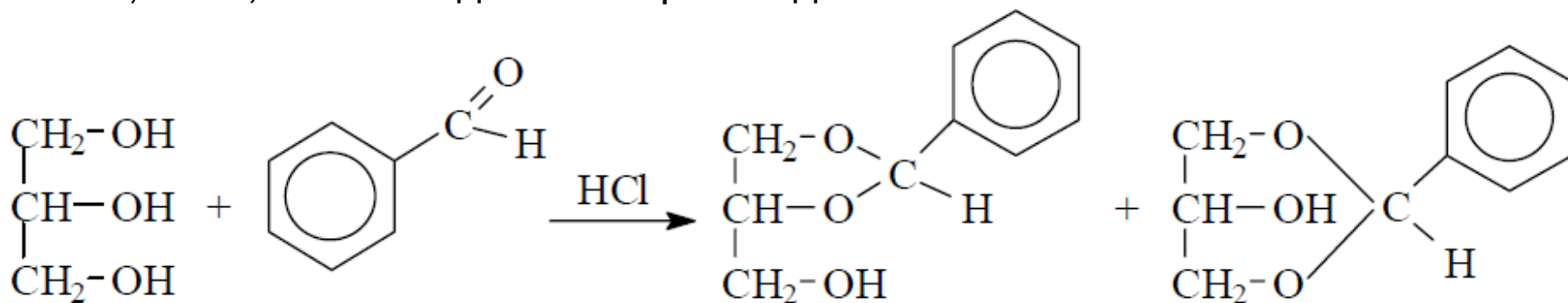
Защита гликольных систем

I. Циклические ацетали и кетали.

Циклические ацетальные и кетальные защитные группировки устойчивы в нейтральной и щелочной средах, к действию окислителей (периодата, тетраацетата свинца, окиси серебра, щелочного перманганата), восстановителей (боргидрида натрия, алюмогидрида лития, амальгамы натрия). За исключением бензилиденовых ацеталей, они не разрушаются и при каталитическом гидрировании. Защитные группы данного типа чувствительны к кислотному гидролизу, который используют для их удаления.

а). **Бензилиденовые ацетали** получают взаимодействием гликоля с бензальдегидом в присутствии кислотных катализаторов.

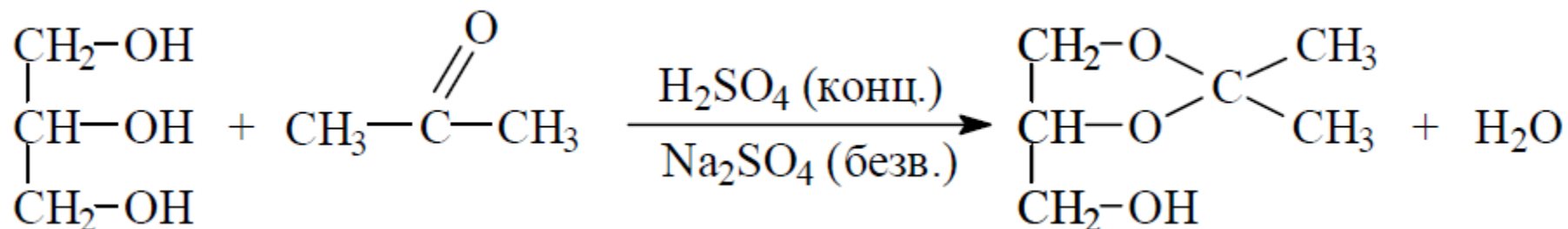
При взаимодействии глицерина с бензальдегидом получают смесь 1,2- и 1,3-бензилиденовых производных:



Бензилиденная защита легко удаляется кислотным гидролизом и каталитическим гидрогенолизом, например, при взаимодействии с водородом в присутствии Pd/C.

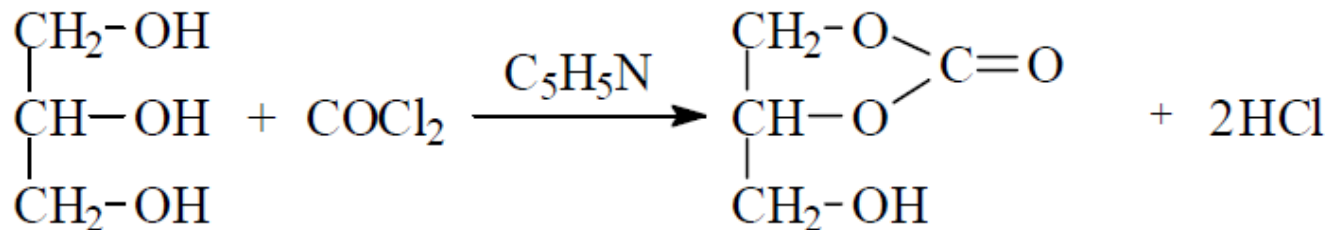
I. Циклические ацетали и кетали.

б). **Изопропилиденовые кетали** получают взаимодействием гликолей с ацетоном в присутствии кислотных катализаторов (хлорная, серная, соляная кислоты, *p*-толуолсульфокислота, хлористый цинк). В ряде случаев реакцию проводят в присутствии водоотнимающих реагентов, например, безводного сульфата натрия.



Защита легко вводится, устойчива в нейтральной и щелочной средах, а также легко удаляется в мягких условиях кислотного гидролиза.

II. **Циклические карбонаты** получают при реакции гликолей с фосгеном в пиридине:

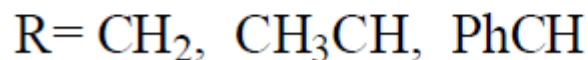


Удаляется щелочным гидролизом. Циклические карбонаты устойчивы в кислой среде в условиях удаления изопропилиденовой защитной группы, что позволяет использовать их одновременно при работе с многоатомными спиртами, например сахарами.

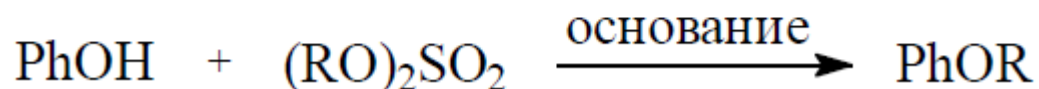
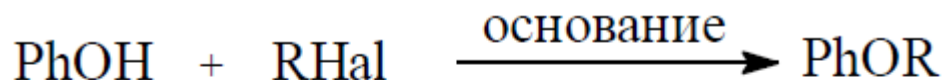
Защита гидроксильных групп фенолов

I. Простые эфиры фенолов

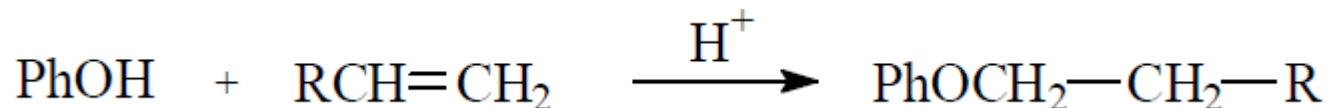
а). Взаимодействие фенолов с диазоалканами:



б). Взаимодействие фенолов или их ацильных производных с алкилгалогенидами, алкилсульфатами в присутствии оснований:



в). Взаимодействие фенолов с олефинами в условиях кислотного катализа:

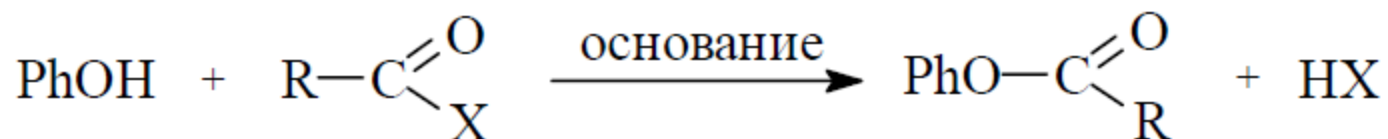


Почти все фенилалкиловые эфиры расщепляются кислотными реагентами: минеральными, галогеноводородными или кислотами Льюиса.

Защита гидроксильных групп фенолов

II. Сложные эфиры фенолов

Ацильные защитные группы вводят чаще всего в те фенолы, которые содержат функциональные группы, чувствительные к кислотам, окислению или восстановлению. Фенолы ацилируют действием соответствующих ангидридов или хлорангидридов кислот в присутствии основания:



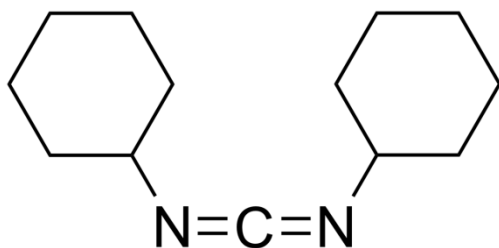
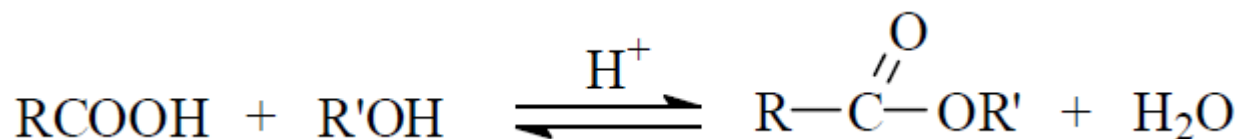
Ацильная защита в фенолах удаляется в условиях основного гидролиза.

Защита карбоксильных групп

I. Методы этерификации карбоновых кислот

а). **Получение сложных эфиров непосредственно из кислоты и спирта.**

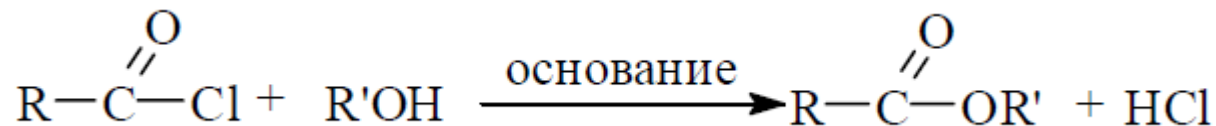
Метилловый, этиловый, бензиловый, *п*-нитробензиловый, *п*-метоксибензиловый, 2,2,2-трихлорэтиловый и некоторые другие эфиры можно получать непосредственно взаимодействием кислоты и спирта в присутствии кислотных катализаторов. Прохождение реакции облегчается при использовании азеотропной отгонки образующейся воды с инертным растворителем (CCl_4 , CHCl_3 , бензол, толуол), а также при удалении воды с помощью молекулярных сит и водоотнимающих средств, например, дициклогексилкарбодиимида (ДЦК).



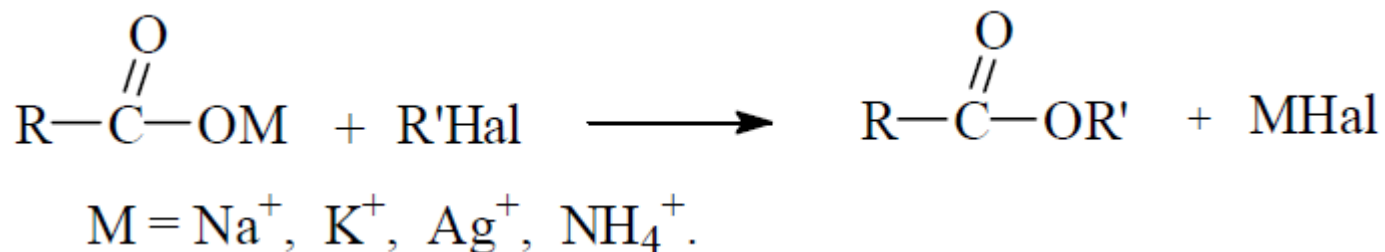
N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК)

I. Методы этерификации карбоновых кислот

б). **Получение сложных эфиров при реакции галогенангидридов кислот со спиртами.** Реакция катализируется основаниями (пиридин, диметиламин, триэтиламин), связывающими выделяющийся в процессе реакции галогеноводород.



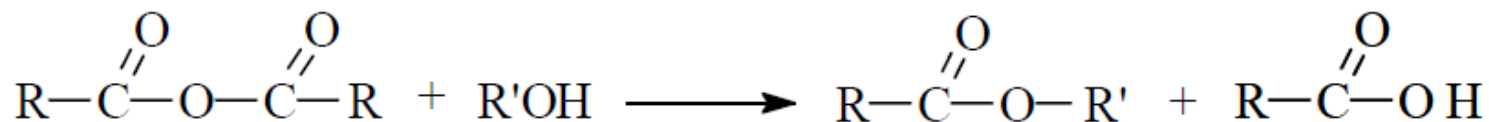
в). **Получение сложных эфиров при реакции галогенидов с солями карбоновых кислот.** Сложные эфиры получают с хорошими выходами при действии активированных галогенидов на щелочные, серебряные или аммонийные соли карбоновых кислот:



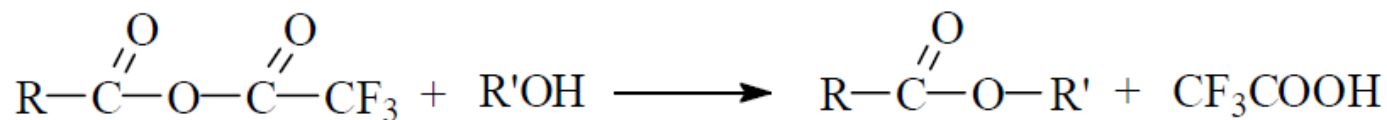
$\text{R}'\text{Hal}$ - первичный галогенид, так как вторичные и третичные галогенпроизводные, как правило, дегидрогалогенируются.

I. Методы этерификации карбоновых кислот

г). **Получение сложных эфиров при реакции ангидридов кислот со спиртами.** Реакция может катализироваться кислотами и основаниями. В реакцию можно вводить ангидрид одной кислоты:

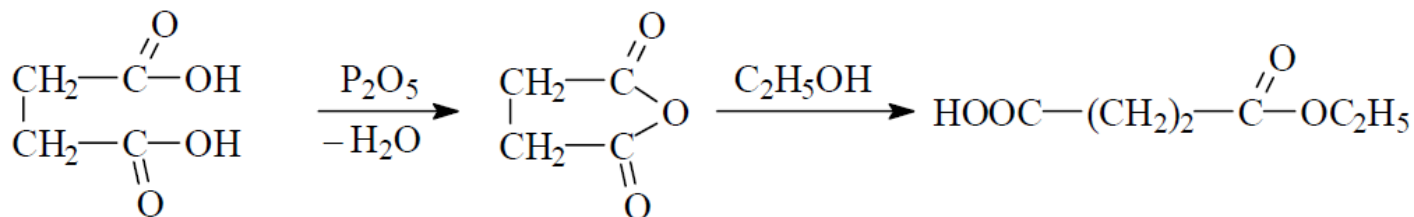


Удобным препаративным методом этерификации многих кислот является реакция с использованием трифторуксусного ангидрида, которая проходит через образование смешанных ангидридов:



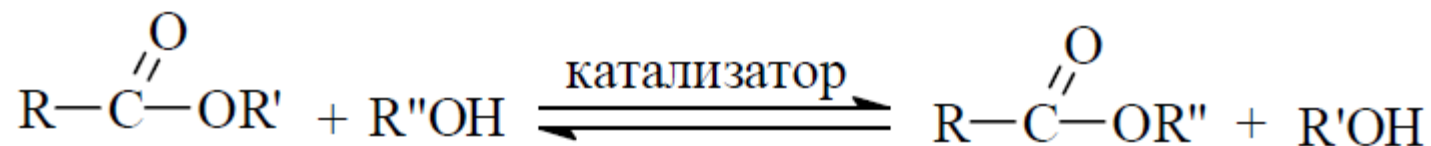
Из смешанного ангидрида сильная трифторуксусная кислота не этерифицируется.

Циклические ангидриды дикарбоновых кислот образуют со спиртами моноэфиры:

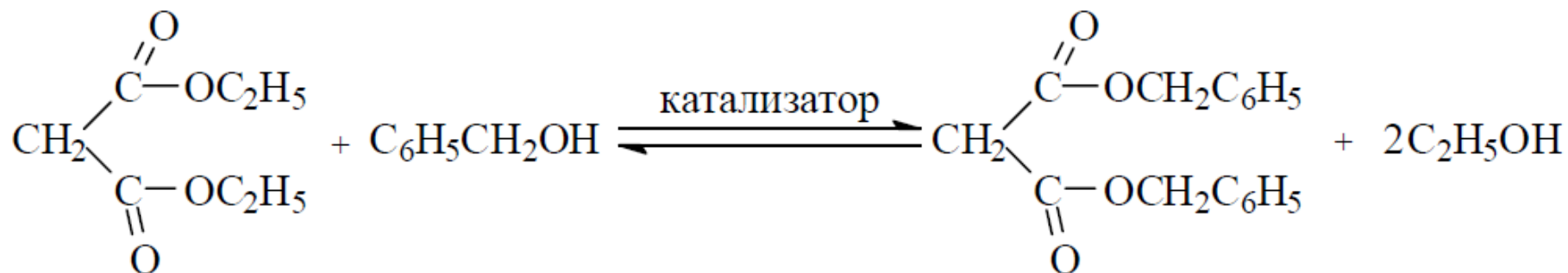


I. Методы этерификации карбоновых кислот

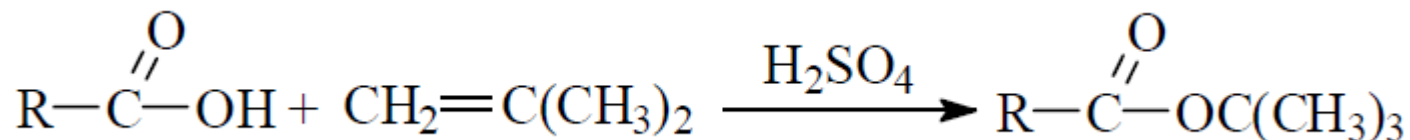
д). **Получение сложных эфиров при переэтерификации.**



Этот метод применяется для получения алкиловых, бензиловых, *трет*-бутиловых эфиров. Переэтерификация катализируется кислотами или основаниями. Пример:

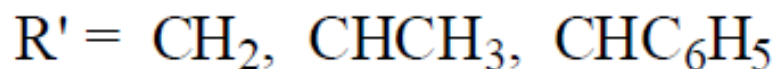
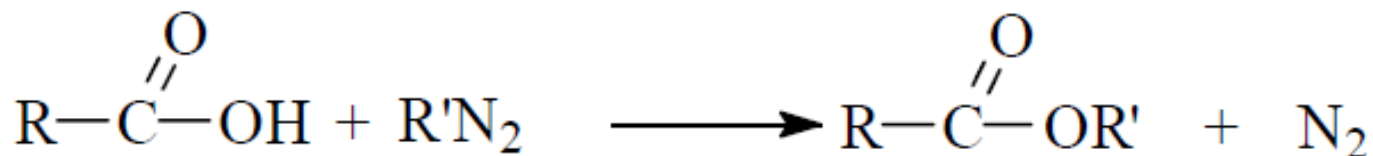


е). **Получение сложных эфиров при взаимодействии карбоновых кислот с олефинами.** Чаще всего таким способом получают тетрагидропираниловые (из дигидропирана) и *трет*-бутиловые эфиров.



I. Методы этерификации карбоновых кислот

ж). **Получение сложных эфиров при взаимодействии карбоновых кислот с диазоалканами.** Взаимодействие происходит в мягких условиях и часто с количественными выходами. Метод удобен для получения метиловых, этиловых, бензиловых и некоторых других эфиров, однако используется не очень часто.



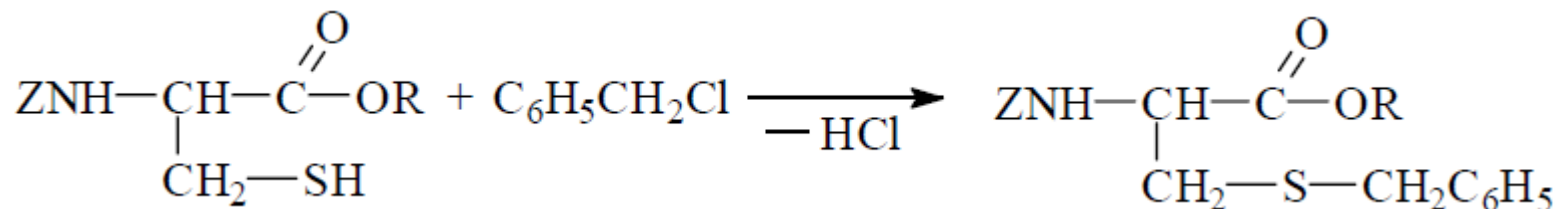
II. Удаление сложноэфирных групп

Условия разрушения сложных эфиров
 $R-COOR'$

R'	Условия удаления
CH_3	кислотный и щелочной гидролиз
C_2H_5	кислотный и щелочной гидролиз; Пиролиз
$(CH_3)_3C$	кислотный гидролиз
$C_6H_5-CH_2$	кислотный гидролиз в жестких условиях; Гидрогенолиз

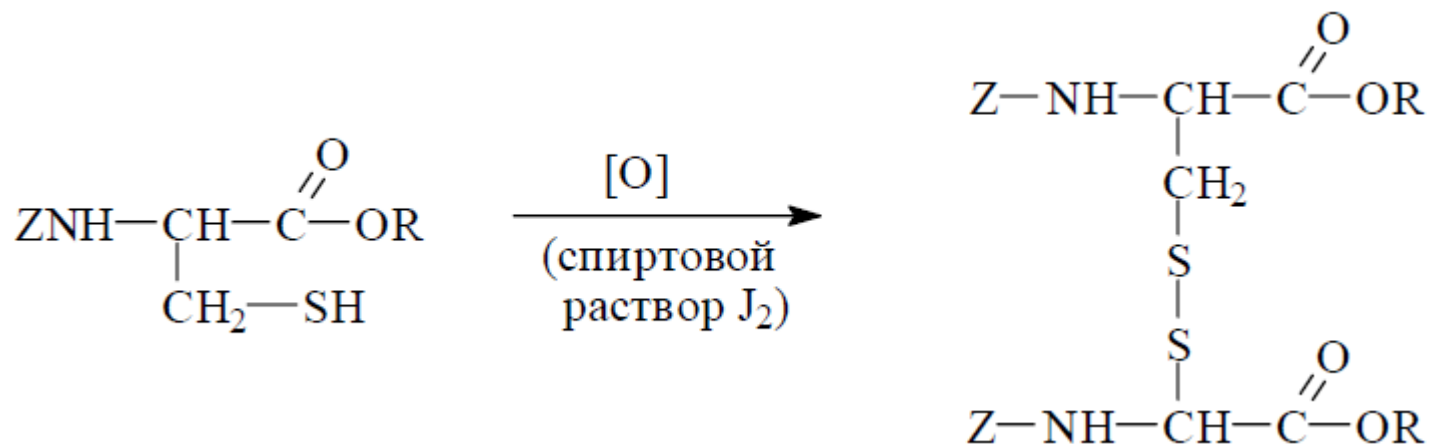
Защита сульфгидрильной группы

I. Простые тиоэфиры



Удаление бензильной защиты с сульфгидрильной группы проводят действием натрия в жидком аммиаке, HBr в уксусной кислоте.

II. Прямое превращение в дисульфиды

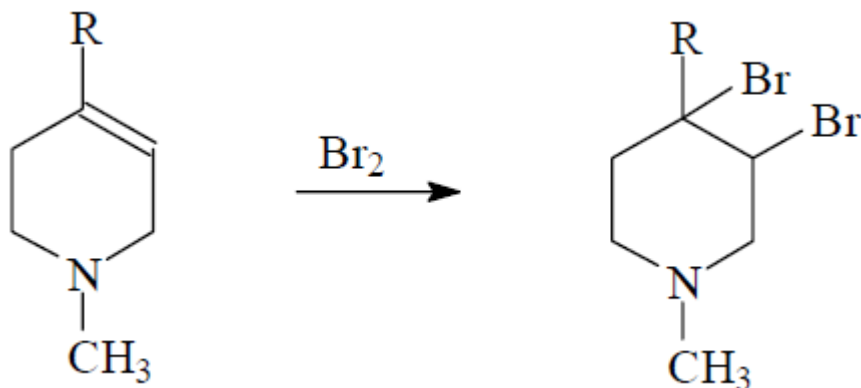


Разрушают дисульфиды действием натрия в жидком аммиаке.

Защита углерод-углеродных кратных связей

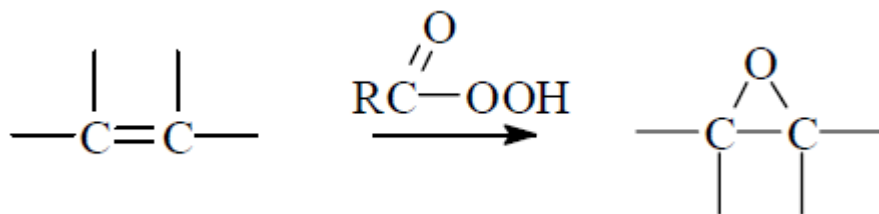
I. Защита олефинов. Необходимо защищать двойные связи, так как олефины легко реагируют с окислителями, восстановителями, вступают в реакции присоединения.

а). **Получение дигалогенпроизводных олефинов.**



Дибромирование наиболее часто проводят действием цинка в уксусной кислоте.

б). **Эпоксидирование олефинов** обычно проводят обработкой надкислотами (реакция Прилежаева):

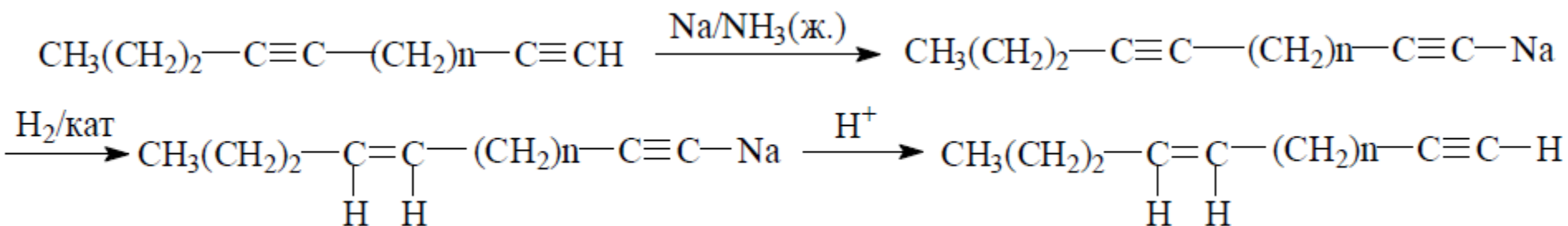


Один из наиболее распространенных способов регенерирования олефинов – обработка цинком в уксусной кислоте.

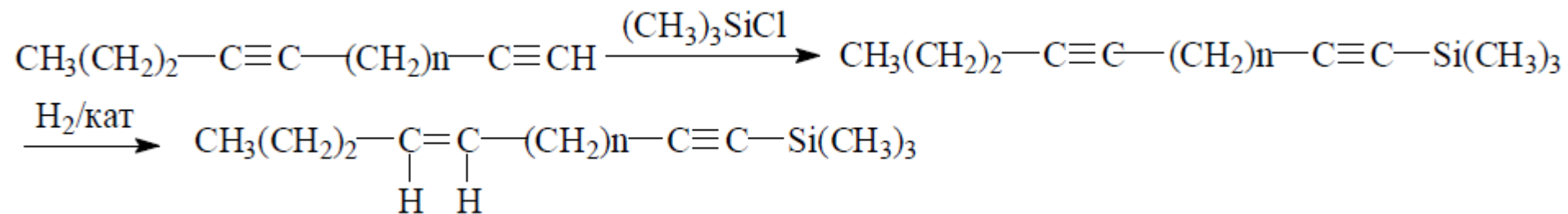
Защита углерод-углеродных кратных связей

II. Защита соединений с тройной связью. Очень часто необходимо сохранить терминальную тройную связь, что достигается ее блокированием.

а). **Получение солей терминальной тройной связи.** Защитная группа вводится действием натрия в жидком аммиаке. Разрушают соль в кислой среде.



б). **Получение силанов.**

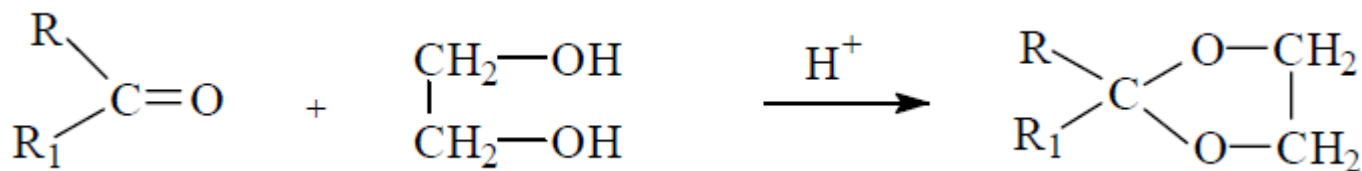
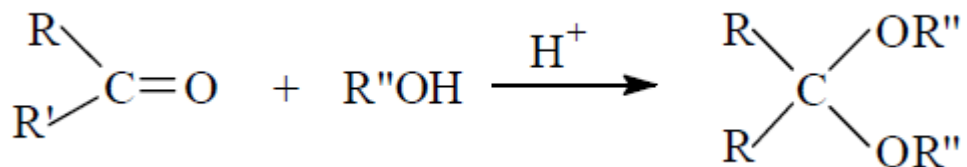


Удаляют защиту щелочным гидролизом.

Защита альдегидов и кетонов

Защитные группы для карбонильной функции должны легко вводиться и удаляться в мягких условиях; быть инертными к активным соединениям нуклеофильного типа, обычно воздействующим на карбонильную группу.

I. Ацетали и кетали. Диалкилацетали и диалкилкетали устойчивы в нейтральных и щелочных средах. Их получают в основном для защиты альдегидов и реакционноспособных (стерически не затрудненных) кетонов.

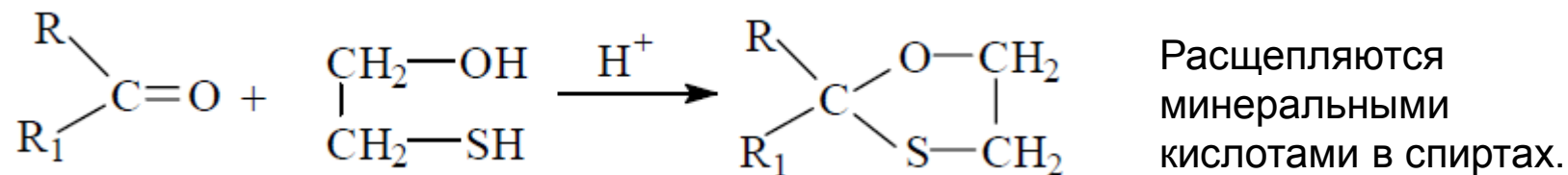


1,3-диоксолановый цикл
устойчив в щелочных и
нейтральных средах

Гидролиз ацеталей и кеталей проводят под действием кислот. Расщепление 1,3-диоксоланов облегчается в присутствии иодной кислоты, которая окисляет образующийся этиленгликоль.

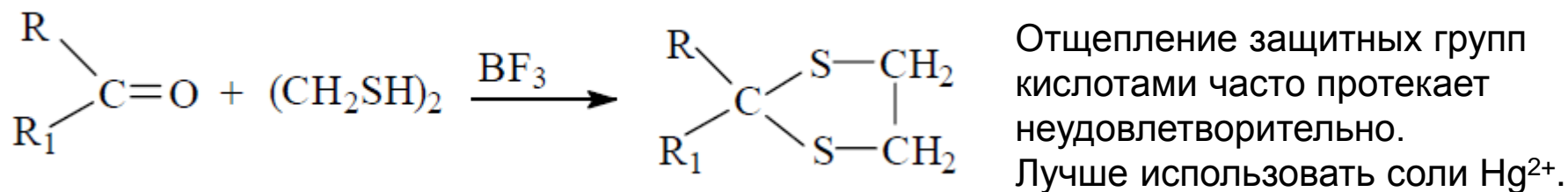
Защита альдегидов и кетонов

II. Полутио-, дитиоацетали и дитиокетали. Полутиокетали (1,3-оксатиоланы) получают при действии на кетоны 2-меркаптоэтанола в присутствии мягкого кислотного катализатора (напр., ZnCl_2), так как меркаптоэтанол более активен, чем этиленгликоль:

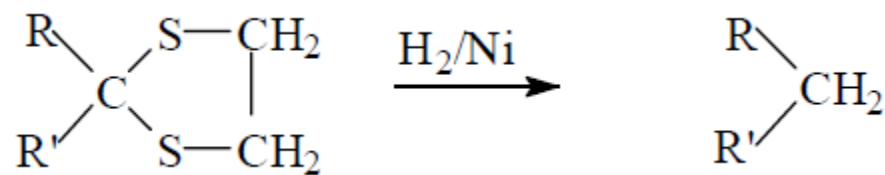


В отличие от диоксоланов, полутиокетали могут превращаться в кетоны в нейтральной или слабощелочной среде под действием никеля Ренея.

Дитиоацетали и дитиокетали получают действием на карбонильные соединения димеркаптанов в условиях кислотного катализа:

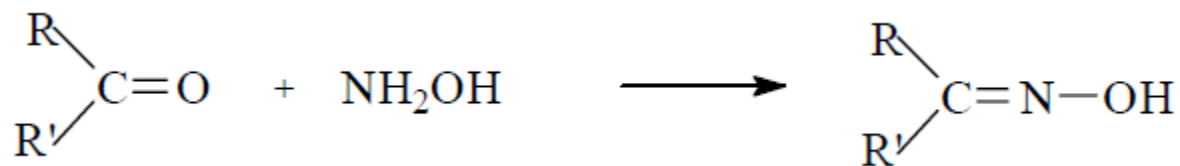


При гидрировании дитиокеталей и дитиоацеталей в присутствии никеля Ренея образуются соответствующие углеводороды:



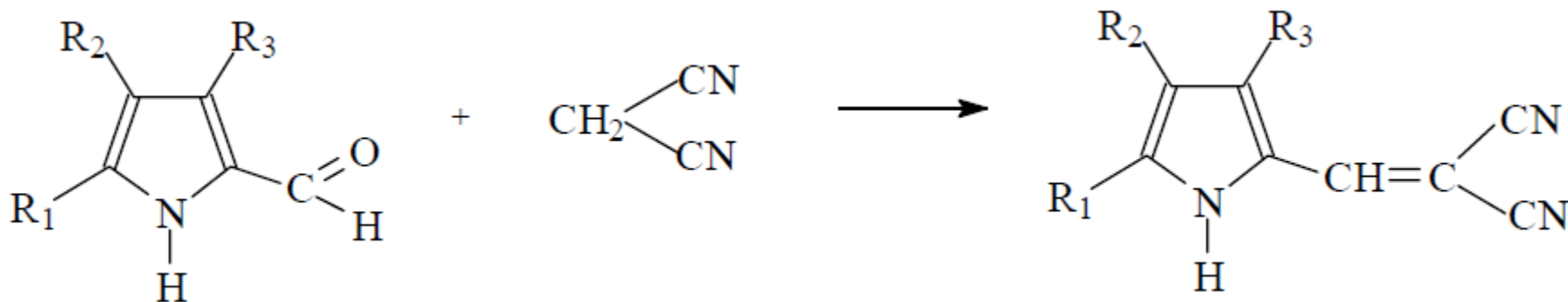
Защита альдегидов и кетонов

III. Оксимы.



Кетоксимы весьма устойчивы. Защита снимается кислотным гидролизом, желательно в присутствии другого карбонильного соединения; действием бисульфита натрия; окислением озоном; обработкой азотистой кислотой.

IV. Дицианвинильные производные получают по реакции Кневенагеля. Защита первоначально предложена специально для пирролов.



Дицианвинильные производные устойчивы к электрофилам, не расщепляются горячими минеральными кислотами, выдерживают действие SO₂Cl₂. Удаляют защиту в жестких условиях – обработкой концентрированной щелочью.

Пример корреляционной таблицы, отражающей поведение ЗГ в различных условиях

www.organic-chemistry.org/protectivegroups/hydroxyl/allyl-ethers.htm



Яндекс Офис The New York Times - ... Прокси ТПУ С.Т.А. ISEM 2014 Эл. библиотечка по химии, ... Книжки по химии: Гла... Основы стереохимии

Buy direct from Key Organics, the home of BIONET

T: +44 (0)1840 212137

E: enquiries@keyorganics.net

Screening Compounds
>80,000 Compounds

The Home of BIONET
www.keyorganics.net

Info for Advertisers

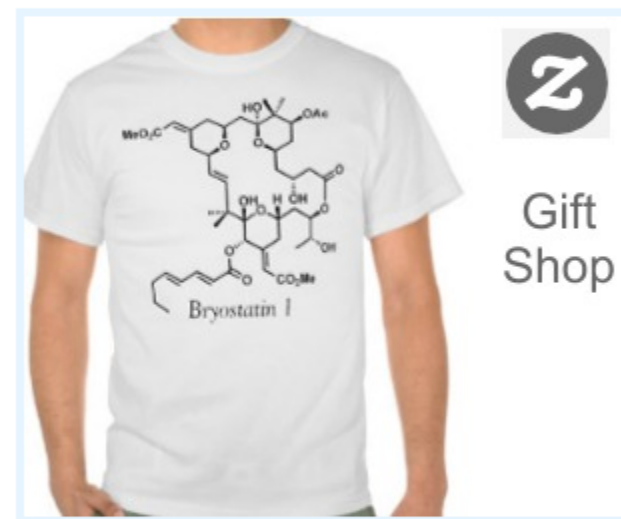
Organic Chemistry Portal

Reactions >> Protecting Groups >> Stability

Allyl ethers



T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 67-74, 708-711.



Stability

H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂